

E 2159

REFERALVA



UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMANIA

Farmacia

REVISTA A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil :

Redactor responsabil adjunt :

Secretari responsabili de redacție :

prof. D. GR. CONSTANTINESCU

prof. V. STĂNESCU

conf. VASILICA ANTONESCU

prof. Șt. TĂMĂȘDAN

MEMBRI:

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), farm. ANA BERCHET, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRAU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FIRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, conf. D. MONCIU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, conf. I. POPA, farm. NICULINA POPA, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. E. PUȘCARU, conf. N. TUCHEL, farm. R. VASILIEV

1

IANUARIE — MARTIE 1979

CONTENS

	Page
Original Works. Experimental Investigations	
A. Radu, M. Tămaş, B. Olah — <i>Investigations on Alkaloids in Some Fumaria Species</i>	1
Adriana Popovici, Aurelia Răucescu — <i>New Washable Ointment Bases with Cation Emulsifier Wax</i>	5
Aurelia Rub-Saidac, Otilia Bugnariu, Viorica Filipaş, Lidia Cucu-Cabadaef, L. Pop, Em. Făgărăşan — <i>Antiallergic Ointments. Ointments with Chlorphenoxamine Chlorhydrate</i>	13
Aurelia Rub-Saidac, V. Filipaş, O. Bugnariu, Cornelia Pop, Persida Bălosu, M. Iancu — <i>Skin Protective Products Used Against the Deleterious Factors Encountered in Industrial Mechanical Enterprises</i>	25
Petra Ban, Teodora Stanciu — <i>Contributions to Study of the Stability of Steroid Hormones by Thin Layer Chromatography, III. Investigation of the Progestational Hormones</i>	37
S. Leucuţa, Lidia Popa, M. Arieşan, L. Popa, R. Pop, M. Kory, S. Toader — <i>The Influence of the Pharmaceutical Form on Phenobarbital Bioavailability in the Dog</i>	41
[Ştefania Enache], R. Vasiliev, T. Constantinescu — <i>Contributions to the Determination of Phenothiazine Derivatives by Thin Layer Chromatography. IV. Principles for the Choice of Working Conditions</i>	47
Aneta Verbuţă, Zamfira Csath, L. Radu — <i>Rheologic Study of some Indigenous Emulsifiers Proposed for Dermatopharmaceutical Products</i>	57
Aneta Verbuţă, Tr. Baran, Iulia Vasiliu — <i>The Influence of Some Indigenous Glyceride Emulsifiers on NaI¹³¹ Resorption from Suppositories</i>	61

Reviews



Farmacia

REVISTĂ
A SOCIETĂȚII
DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 8. Sectorul VII — Telefon 13.89.73 — 14.10.71

VOLUMUL XXVI IANUARIE 1 MARTIE 1979

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Cercetări asupra alcaloizilor din unele specii de *Fumaria*

A. Radu, M. Tămaș, B. Olah

Disciplina de botanică farmaceutică, Facultatea de farmacie,
(prof. dr. A. Radu). Cluj-Napoca

REZUMAT

La trei specii de *Fumaria* (Papaveraceae): *F. rostellata* Knaf., *F. vaillantii* Lois., *F. schleicheri* Soy-Will., s-a izolat și s-a determinat conținutul în alcaloizi totali în valoare de 0,23, 0,21 și, respectiv, 0,20%, raportat la material uscat.

Prin analiză cromatografică pe hîrtie și pe strat subțire, în toate speciile studiate s-au identificat: protopina, stilopina, criptopina și sinactina, pe lângă care s-au mai pus în evidență, fără a fi identificați, alți 3 alcaloizi la *F. rostellata*, 2 la *F. vaillantii* și 1 la *F. schleicheri*.

Prezența acidului fumaric s-a confirmat prin analiză cromatografică.

Alcaloizi Plante

Specie a genului *Fumaria* (Papaveraceae), fumărița se utilizează de mult timp în medicina populară, datorită proprietăților ei diuretice, amfocoleretice, depurative, tonice și aperitive (1, 3, 13). În compoziția ei chimică se citează alcaloizii, flavonele, acizii fenolici, compuși minerali. Mai bine studiați sînt alcaloizii din *F. officinalis*, cu structură izochinolinică și spiroizochinolinică (6, 7, 8, 9, 12).

În județul Bihor, am identificat noi zone cu speciile *F. rostellata* Knaf., *F. vaillantii* Lois. și *F. schleicheri* Soy-Will., care cresc abundent în locuri ruderaale, pe lângă garduri, în grădini, în vii și cimitire. Aceste specii nu sînt valorificate pînă în prezent în țara noastră. De aceea, în această lucrare ne-am propus un studiu al alcaloizilor din aceste trei specii, în vederea cunoașterii compoziției lor chimice.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am utilizat partea aeriană („herba“) de la cele 3 specii recoltate în luna iunie, cînd plantele erau în plină înflorire. Materialul s-a uscat la temperatura ambiantă, apoi a fost măcinat în vederea obținerii unei pulberi fine.

Extragerea și izolarea alcaloizilor am efectuat-o după o tehnică originală (4, 10): pulberea vegetală am extras-o cu metanol în aparatul Soxhlet, pînă ce solventul a trecut incolor. Extractul metanolic se concentrează la un volum mic, care se reia apoi cu acid clorhidric 20% și se filtrează. Alcaloizii i-am precipitat cu reactiv Mayer. Precipitatul obținut se dizolvă în apă acidulată și se tratează cu sulfură de sodiu (R), prin ușoară încălzire. Alcaloizii eliberați în soluție se extrag cu cloroform, după o prealabilă alcalinizare. Soluțiile cloroformice reunite se evaporă la sec și se usucă pe CaCl_2 în exsicator. Prin cîntărire se determină conținutul în alcaloizi totali.

În vederea analizei calitative, soluțiile de 0,1% ale alcaloizilor totali, în cloroform, au fost supuse cromatografiei pe hîrtie Whatman 1, în acid acetic 15% și pe strat subțire de silicagel G, în sistemul benzen-acetat de etil-dietilamină (7:2:1) (11).

Identificarea am efectuat-o cu reactiv Dragendorff modificat cu acid tartric.

Ca substanțe de referință am utilizat protopina, stilopina, criptopina și sinactina, în soluții cloroformice de 0,1%.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Rezultatele obținute în determinarea conținutului de alcaloizi totali, după metoda prezentată, sînt redată în tabelul I.

Din analiza rezultatelor se poate aprecia un conținut mediu în alcaloizi la cele trei specii studiate, rezultatele fiind foarte apropiate între ele.

Specia *F. rostellata* prezintă însă un conținut mai ridicat.

Tabelul

Conținutul în alcaloizi totali a speciilor studiate de *Fumaria*

Nr. crt.	Specia	Drog uscat luat în lucru (g)	Alcaloizi totali	
			izolați (g)	g%
1	<i>F. rostellata</i>	2 670	6,10	0,23
2	<i>F. vaillantii</i>	925	1,94	0,21
3	<i>F. schleicheri</i>	355	0,65	0,20

În ceea ce privește separarea alcaloizilor și identificarea lor, cele mai bune rezultate au fost obținute prin utilizarea cromatografiei pe strat subțire.

În fig. 1 este reprezentată cromatograma alcaloizilor obținută pe strat subțire de silicagel. La toate cele trei specii studiate s-au identificat protopina ($R_f=0,48$), stilopina ($R_f=0,94$), criptopina ($R_f=0,55$) și sinactina ($R_f=0,18$). În plus, s-au mai pus în evidență și alte spoturi de alcaloizi, dintre care : 3 pentru *F. rostellata*, 2 pentru *F. vaillantii* și 1 pentru

F. schleicheri și care nu au putut fi identificați, din lipsa substanțelor de referință.

Cunoscând că în organismul vegetal transportul alcaloizilor se face mai cu seamă sub formă de săruri ale acizilor organici și cum în *F. officinalis* Susplugas (12) a identificat acidul fumaric, am urmărit și noi să punem în evidență acidul fumaric la cele 3 specii studiate.

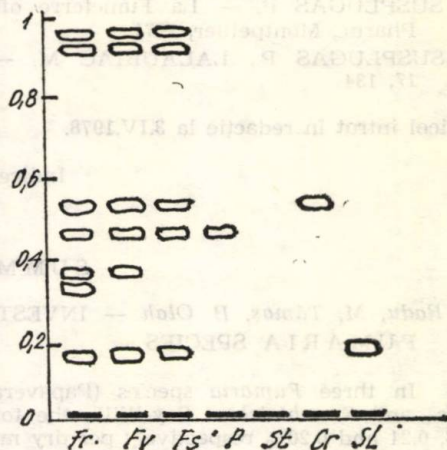


Fig. 1. — Cromatografia pe strat subțire a alcaloizilor din *Fumaria rostellata*, *F. vaillantii*, *F. schleicheri*. P (protopina), St. (stilopina), Cr (criptopina), Si (sinactina).

În acest scop materialul vegetal a fost macerat cu amestec metanol-apă (8:2) la 60°C. Soluția rezultată după filtrare s-a analizat cromatografic pe strat subțire de poliamid (D 11, Merck), folosind sistemul metanol — acid acetic — apă (90:5:5) și identificarea cu o soluție alcalină de KMnO_4 . Spotul corespunzător acidului fumaric ($R_f=0,60$) de culoare verde pe fond roz, a putut fi identificat în toate speciile studiate.

CONCLUZII

1. Din speciile *F. rostellata*, *F. vaillantii* și *F. schleicheri* am izolat și determinat gravimetric conținutul în alcaloizi totali.
2. Prin analiză cromatografică am identificat 7 fracțiuni alcaloidice în *F. rostellata*, 6 în *F. vaillantii* și 5 în *F. schleicheri* și am identificat în toate cele 3 specii 4 alcaloizi : protopina, stilopina, criptopina și sinactina.
3. În toate speciile s-a mai identificat și acidul fumaric.

BIBLIOGRAFIE

1. BERGER FR. — Handbuch der Drogenkunde, Ed. W. Maudrich, Viena, vol. IV, 1954, p. 236.
2. * * * — Flora R.P.R., vol. III, Ed. acad., București, 1960, p. 56, 95.
3. GIROUX J., BOUCHARD M., BEAULATON I. S. — *Thérapie*, 1966, 21, 889.
4. GOINA T., RADU A., PETCU P., TAMAȘ M. — *Plants med. (Stuttg.)*, 1971, 20 (2), 114.
5. HEGNAUER R. — Chemotaxonomie der Pflanzen, vol. V, Birkhäuser Verlag, Basel-Stuttgart, 1969, p. 264—293.
6. MANSKE R. H. F. — *Canad. J. Res.*, 16 B, 438, (1938), cf. C. A., 33, 3524, 1939.

7. MANSKE R. H. F. — *Canad. J. Res.*, 1969, 47, 1 103.
8. MOLLOV N. M., KIRIAKOV H. G., IAKIMOV G. J. — *Phytochemistry*, 1972, 11, 2 331.
9. MOLLOV N. M., IAKIMOV G. J., PANOV P. P. — *C. R. Acad. Sci.*, 1972, 25, 557.
10. OLAH B. — Teză de doctorat, I.M.F. Cluj-Napoca, 1976.
11. STAHL E. — *Dünnschichtchromatografie*, Springer Verlag, Berlin — Göttingen — Heidelberg, 1962, p. 287 ; 1967, p. 425.
12. SUSPLUGAS P. — *La Fumeterre officinale, drogue industrielle*, Thèse, Fac. Pharm., Montpellier, 1971.
13. SUSPLUGAS P., LALAURIAC M. — *Trav. Soc. Pharm. Montpellier*, 1937, 17, 134.

Articol intrat în redacție la 3.IV.1978.

Indicele de clasificare : 615.32 Farmacia : 547.94

SUMMARY

A. Radu, M. Tămaș, B. Olah — INVESTIGATIONS ON ALKALOIDS IN SOME FUMARIA SPECIES

In three *Fumaria* species (Papaveraceae): *F. rostellata* Knaf., *F. vaillantii* Lois., and *F. schleicheri* Soy-Will., the total alkaloid content was determined, i.e. 0.23, 0.21 and 0.20% respectively per dry matter.

Paper and thin layer chromatography identified in all the species studied the following ingredients: protopin, stylopin, cryptopine and synactine, and also separated but could identify 3 alkaloids in *F. rostellata*, 2 in *F. vaillantii* and 1 in *F. schleicheri*. The presence of fumaric acid was confirmed by chromatographic analysis.

РЕЗЮМЕ

V. Раду, М. Тăмаш, Б. Олах — ИССЛЕДОВАНИЕ АЛКАЛОИДОВ, СОДЕРЖАЩИХСЯ В НЕКОТОРЫХ ВИДАХ FUMARIA

Из 3 видов *Fumaria* (Papaveraceae): *F. rostellata* Knaf., *F. vaillantii* Lois., *F. schleicheri* было выделено и определено содержание общих алкалоидов при значениях 0,23, 0,21 и, соответственно, 0,20% в сухом остатке.

При помощи хроматографического анализа на бумаге с применением тонкого слоя у всех этих видов исследовался и был определен: протопин, стилопин, криптопин и синактин, а помимо этого, были обнаружены без идентификации также и другие 3 алкалоида у *F. rostellata*, 2 — у *F. vaillantii* и 1 — у *F. schleicheri*.

Наличие фумаровой кислоты было подтверждено при помощи хроматографического анализа.

BIBLIOGRAPHIE

1. BERGER H. — *Handbuch der Drogenkunde*, Ed. W. Madaus, Vienna, vol. IV, 1954, p. 236.
2. — — — *Flora R.P.N.*, vol. III, Ed. Acad. București, 1960, p. 66, 67.
3. GIBOUX J., BOUCHARD M., BEAULATON I. S. — *Therapie*, 1966, 21, 686.
4. GOINA T., RADU A., PETCU P., TĂMAȘ M. — *Planta med. (Zinn)*, 1971, 20 (2), 114.
5. HEGNAUER R. — *Chemoökonomie der Pflanzen*, vol. V, Birkhäuser Verlag, Basel-Stuttgart, 1969, p. 261—263.
6. MANSKE R. H. F. — *Canad. J. Res.*, 1969, 47, 1, 103.

Noi baze de unguente lavabile, cu ceară emulgatoare cationică *

Adriana Popovici, Aurelia Răucescu

Laboratorul de tehnică farmaceutică, I.M.F. Tg. Mureș

REZUMAT

Se propune utilizarea unui unguent hidrofîl lavabil compus din: 20% ceară emulgatoare cationică (bromură de cetilpiridiniu 10 g, alcool cetilstearylîc 90 g, apă 5 g), vaselină 57,50 g, ulei de parafînă 22,50 g, hidrat 50% și selecționat pe baza unui studiu comparativ (unguente cu un conținut de 30—20—10% ceară emulgatoare cationică, hidratate între 30—80%), care a estimat constantele reologice favorabile unei structuri plastice tixotrope, bine structurate (viscozitatea, curbele de penetrație și curbele tixotropice, capacitatea de întindere, stabilitatea gelului la hidratare suplimentară). S-a testat gradul de compatibilitate a unguentului cu unele substanțe active și s-a pus în evidență un efect bacteriostatic și fungistatic propriu.

Unguente

Agenții tensioactivi cationici, disociabili, se deosebesc prin natura grupei solubilizante a părții hidrofobe, care conține de obicei un atom de azot terțiar sau cuaternar și conferă acestei părți o sarcină pozitivă. O pondere mai mare în cosmetică și tehnologia farmaceutică o au derivații cuaternari de amoniu, cum sînt: clorura de benzalconiu (zefirol), clorura de cetilpiridiniu (ceepryn, cetazol), bromura de cetilpiridiniu (bromocet, cetazolin, sterogenol), clorura de dequalină, clorura de benzetoni (femerol), bromura de cetoxoni, bromura de cetrimoni (cetrimid), clorura de carboxipentadecil trimetilamoni (septonex) și alții (1, 2, 15, 23, 25).

În farmacopeele moderne și literatura de specialitate se întîlnesc prescrise unguente hidrofîle lavabile, care au la bază un emulgator cation activ: cetrimid, zefirol (22, 30). În F. R. ed. a IX-a se oficializează o ceară emulgatoare compusă din alcool cetilstearylîc: cetilsulfat de sodiu (9:1), care intră în compoziția unui unguent emulgator, cu un conținut de 30% ceară emulgatoare, asociat cu părți egale de ulei de parafînă și vaselină (28).

În lucrarea de față ne-am propus studierea posibilităților de utilizare a bromurii de cetilpiridiniu (bromocet), accesibilă la noi în țară,

* Lucrarea prezentată la Simpozionul de la Galați, 19 iunie, 1976.

ca emulgator cationactiv în asociere cu emulgatori lipofili A/U, în vederea realizării unor ceruri emulgatoare cationice care să servească la prepararea unguentelor hidrofile lavabile.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

MATERIAL ȘI METODĂ

S-a preparat o ceară emulgatoare alcătuită din :

Alcool cetilstearyl	90 g
Bromură de cetilpiridiniu	10 g
Apă	5 g

după tehnica descrisă la prepararea emulgatorului cu alcool cetilsterilic din R. F. ed. a IX-a. Rezultă o masă de culoare albă-gri, cu aspect ceros, de consistență solidă, cu miros caracteristic, parțial solubilă în apă, solubilă în alcool și cloroform.

Acest emulgator s-a inclus în proporție de 30% în unguente conținând geluri de hidrocarburi în raport de 50:20, care au fost hidratate între 30 și 80%. S-au elaborat, după aceeași tehnică, și unguente conținând numai 10 și 20% ceară emulgatoare, hidratate 40 și 50%, menținând același raport între excipienți :

	I	II	III
Ceară emulgatoare cationică	30 g	20 g	10 g
Vaselină	50 g	57,5 g	65 g
Ulei parafină	20 g	22,5 g	25 g

Aceste unguente au fost supuse următoarelor determinări :

a) *Determinarea viscozității, a curbelor de curgere și tixotropiei.* Viscositatea s-a determinat cu viscosimetrul rotațional Rheotest tip R. V., la temperatura de 37°, utilizând formula : $\eta = \frac{\tau_r}{D_r} \cdot 100$. S-a determinat

tensiunea de forfecare (τ_r) la diferite gradient de viteză (D_r , sec^{-1}), utilizând cilindri coaxiali S_2 și S_3 , iar pe baza valorilor obținute s-au trasat curbele de curgere și de viscozitate ; tixotropia s-a apreciat cu ajutorul planimetrului (13, 18).

b) *Capacitatea de penetrație* s-a determinat cu penetrometrul automat, la preparare, după 24—48 și respectiv 72 de ore ; pe baza rezultatelor obținute s-au trasat curbele de consistență penetrometrică. Determinarea curbelor tixotropice permite estimarea comportării în timp a structurilor gelice urmărite. Acestea s-au trasat pe baza valorilor medii penetrometrice obținute, calculând punctul de penetrație a conului ($F_K \cdot 10^{-3}$) în funcție de timp (72 de ore).

c) *Capacitatea de întindere* s-a determinat cu extensometrul, reprezentând grafic suprafața (mm^2) în raport cu greutatea aplicată.

d) *Determinarea punctului critic al modificării consistenței de gel* s-a realizat prin hidratare progresivă până la același grad de fluidificare a probelor.

e) *Studiul stabilității* unor substanțe active cu acțiune topică în unguentele hidrofile cationice realizate.

f) *Determinarea acțiunii bacteriostatice și fungistatice* a bazelor studiate.

DISCUȚIA REZULTATELOR

Determinarea vîscozității, aspectul curbelor de curgere și tixotropia relevă comportarea tipică a unei structuri gelice plastice. Vîscozitatea unguentului cu 30% ceară emulgatoare este superioară celor cu 20 și 10%. Pe măsura creșterii gradului de hidratare, vîscozitatea dinamică scade, prezentînd și o tixotropie maximă la un grad de hidratare cuprins

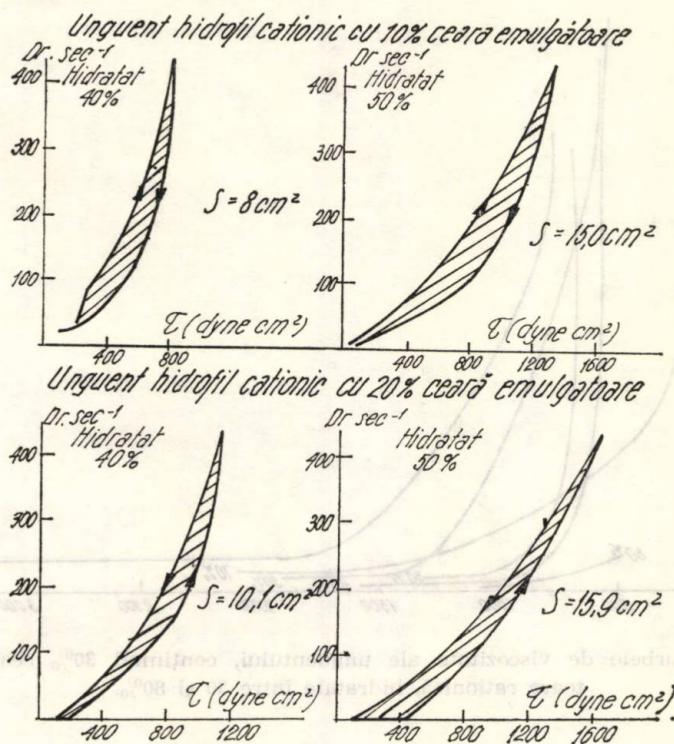


Fig. 1. — Reogramele unguentelor hidrofile cu 10 și 20% ceară emulgatoare cationică, hidratate între 50 și 60%.

între 50 și 60%. Scăderea conținutului în ceară emulgatoare la 20% și 10%, asociată cu o hidratare optimă de 50%, este favorabilă structurii (fig. 1, 2, 3).

Gradul de penetrație prezintă valori care cresc proporțional cu gradul de hidratare de la 30% la 80%, avînd valorile maxime cuprinse între $230\text{--}330 \cdot 10^{-1}$ mm. În decurs de 72 de ore se observă o restruc-turare mai vizibilă la un grad de hidratare cuprins între 30, 40, 70 și 80%, în timp ce gelurile hidratate 50 și 60% prezintă modificări în limite mai restrînse (fig. 4). În prezența unui conținut de 10 și 20% ceară emulgatoare, modificările penetrației în timp sînt mult mai mici, demonstrînd o structură stabilă. Valorile punctului de penetrație al col-nului ($F_K \cdot 10^{-3}$) la sistemele stabile nu diferă mult în intervalul de la 24 la 72 de ore (fig. 5).

Determinarea capacității de întindere demonstrează o creștere proporțională a acesteia, pe măsura creșterii gradului de hidratare de la 30—80%, în prezența unei cantități de 30% ceară emulgatoare în unguente. La același grad de hidratare (50%) însă, în prezența unor cantități diferite de ceară emulgatoare (10 și 20%), capacitatea de întindere nu este influențată semnificativ (fig. 6).

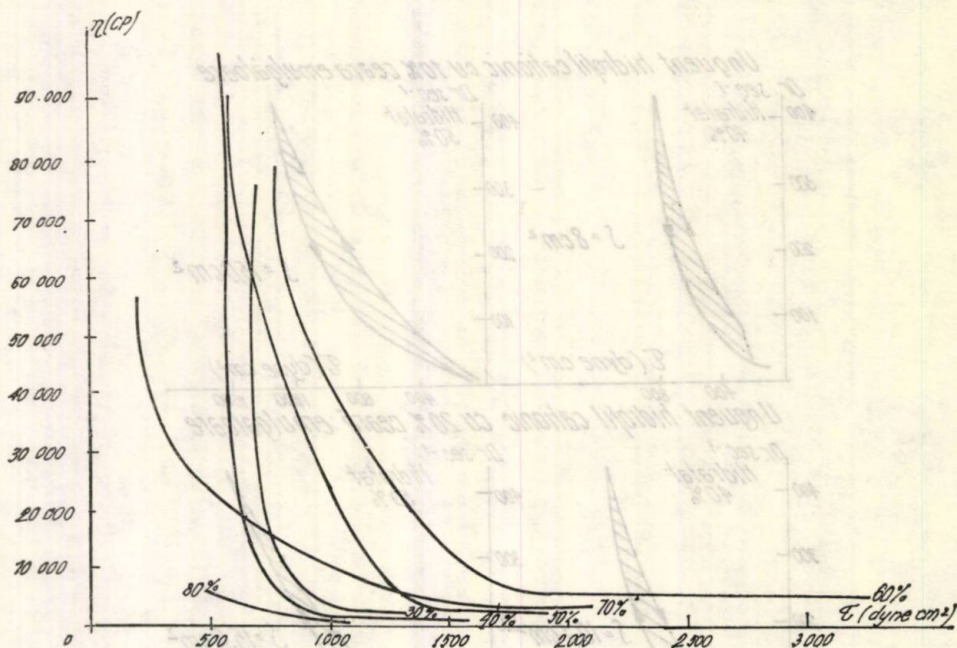


Fig. 2. — Curbele de viscozitate ale unguentului, conținând 30% ceară emulgatoare cationică, hidratate între 30 și 80%.

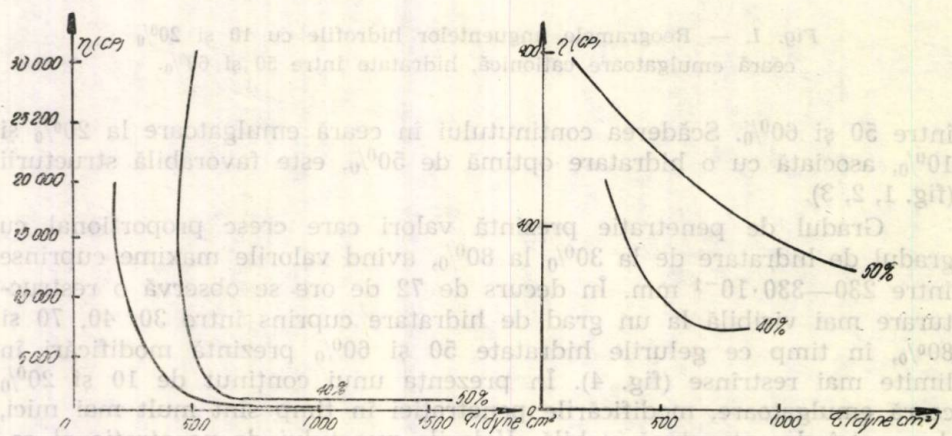


Fig. 3. — Curbele de viscozitate ale unguentelor, conținând 10 și 20% ceară emulgatoare cationică hidratate 50 și 60%.

Structura de gel a unguentelor hidrofile cationice este o structură stabilă și ea necesită cantități mari de apă pentru modificarea consistenței. Cantitatea de apă scade pe măsura creșterii gradului de hidratare și pe măsura scăderii cantității de ceară cationică (fig. 7).

Fig. 4. — Curbele de consistență penetrometrică ale unguentului cu 20 și 10% ceară emulgatoare cationică.

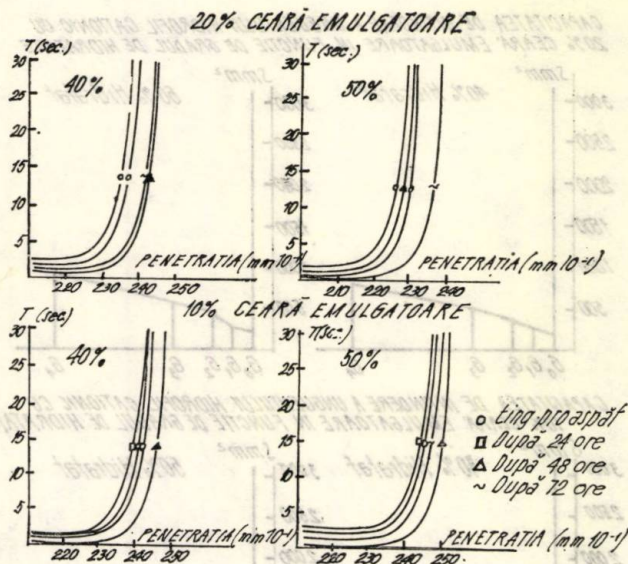
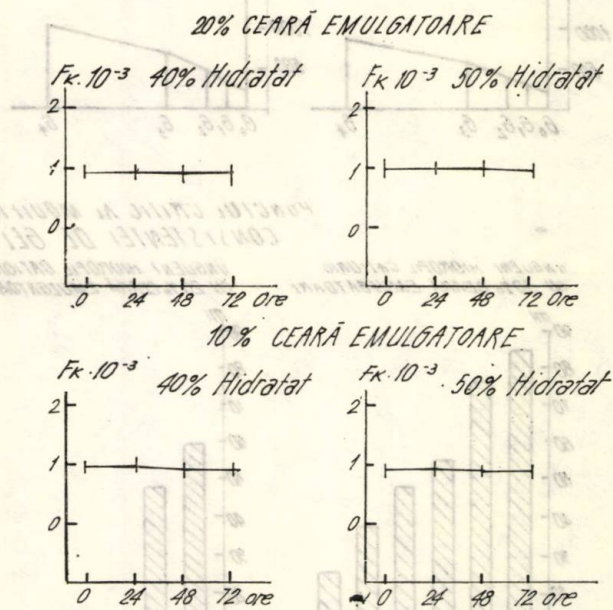


Fig. 5. — Curbele tixotropice ale unguentelor cu 20 și 10% ceară emulgatoare cationică.



După includerea unor substanțe cu acțiune topică în unguentul cu 20% ceară emulgatoare cationică, hidratat 50%, s-au menținut neschimbate, timp de 3 luni, proprietățile organoleptice, în asociere cu : acid salicilic 3%, acid tanic 5%, anestezină 6%, borax 10%, camfor 1%, iod 2%,

oxid galben de mercur 5⁰/₀, oxid de zinc 10⁰/₀, soluție de subacetat bazic de plumb 10⁰/₀, sulf 10⁰/₀, talc 10⁰/₀. În prezența azotatului de argint 1⁰/₀ se produce, după 3 zile, o accentuare a culorii, unguentul cu ihtiol și acid benzoic 3⁰/₀ prezintă după 2—3 luni o tendință de separare, iar unguen-

CAPACITATEA DE ÎNTINDERE A UNGUENTULUI HIDROFIL CATIONIC CU 20% CEARĂ EMULGATOARE ÎN FUNCȚIE DE GRADUL DE HIDRATARE

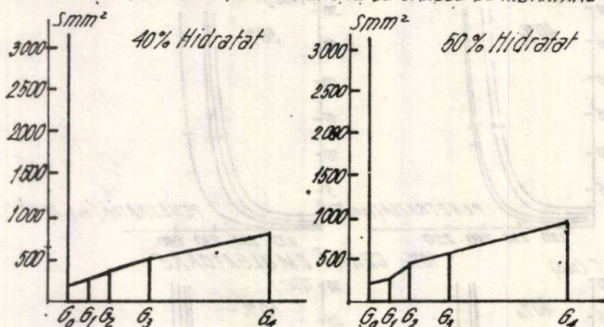
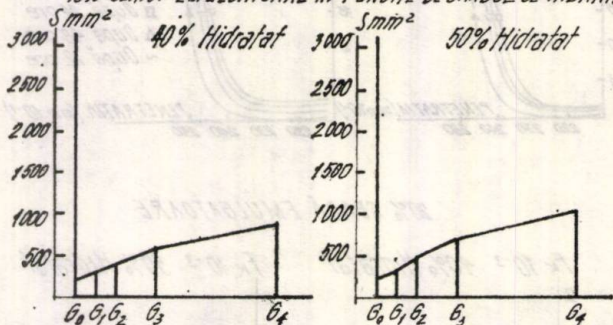


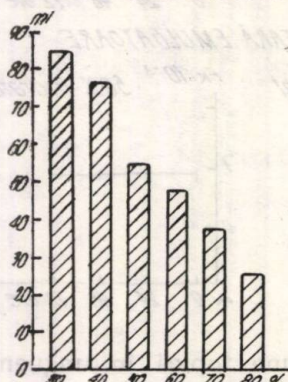
Fig. 6. — Capacitatea de întindere a unguentelor hidrofile cationice cu 20 și 10⁰/₀ ceară emulgatoare cationică.

CAPACITATEA DE ÎNTINDERE A UNGUENTULUI HIDROFIL CATIONIC CU 10% CEARĂ EMULGATOARE ÎN FUNCȚIE DE GRADUL DE HIDRATARE

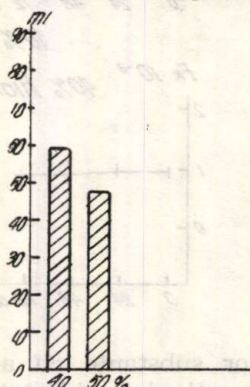


PUNCTUL CRITIC AL MODIFICĂRII CONSISTENȚEI DE GEL

UNGUENI HIDROFIL CATIONIC CU 30% CEARĂ EMULGATOARE



UNGUENI HIDROFIL CATIONIC CU 20% CEARĂ EMULGATOARE



UNGUENI HIDROFIL CATIONIC CU 10% CEARĂ EMULGATOARE

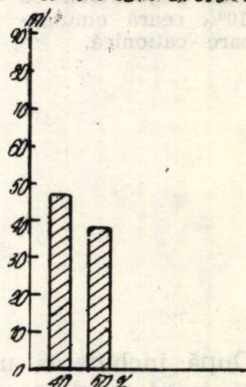


Fig. 7. — Punctul critic al modificării consistenței de gel în funcție de concentrația în ceară emulgatoare cationică și de gradul de hidratare al unguentelor.

tul cu 5%, cu aceleași substanțe, prezintă o ușoară fluidificare după 3 luni de conservare. La unguentul cu 2% betanaftol apare la suprafață o slabă nuanță roz, iar în prezența tetraciclinei 1%, după 2 luni unguentul se închide la culoare. Nu s-a observat nici o infestare cu fungi.

Unguentele conținând 10—20—30% ceară emulgatoare cationică au fost examinate prin metode microbiologice, pentru evaluarea potențialului antimicrobian propriu, folosind culturi de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus albicans*, *Candida albicans* și bacilul coli. Unguentele prezintă o acțiune bacteriostatică și fungistatică.

CONCLUZII

1. Pe baza caracterelor reologice favorabile, se poate selecționa pentru utilitate practică sistemul compus din: ceară emulgatoare cu bromură de cetilpiridiniu 20 g, vaselină 57,50 g, ulei de parafină 22,50 g, hidratat 50%.

2. Viscositatea unguentului este de 28 355 c.P. (la D_r , $\text{sec}^{-1}=1,80$) la 37°, prezentînd caracterele unui corp plastic tixotropic.

3. Capacitatea de penetrație determinată în intervalul de 72 de ore relevă compoziția unui gel structurat.

4. Capacitatea de întindere a unguentelor hidrofile cationice este foarte bună.

5. Compatibilitatea cu numeroase substanțe active de utilitate externă și acțiunea bacteriostatică și fungistatică proprie oferă posibilitatea utilizării acestui unguent în tehnologia farmaceutică și practica dermatologică.

BIBLIOGRAFIE

1. ANASTASIU S., JELESCU E. — Detergenți și alți agenți de suprafață, Ed. tehnică, București, 1968, 17.
2. BARKER G. — Cationic lotion, *Cosm. perf.* april, 1974.
3. BARRY B. W. — Evaluation of rheological ground states of semisolids, *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 1971, 22, 485—503.
4. CHRISTOV K. — Importanța parametrilor reologici ai bazelor de unguent pentru viteza de eliberare și resorbție a medicamentelor încorporate în ele, *Farmacia*, 1969, XVII, 6.
5. DAVIS STANLEY S. — Hydrofobic bonding in soap-stabilized emulsions, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1971, 23, Suppl., 161—169.
6. FIEDLER H. P. — Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Editio Cantor KG. Aulendorf, Württ., 1971, 118.
7. GSTIRNER F., BLESS A. — Über die Bruckfestigkeit des Emulgatorfilms von Emulsionssalben, *Arch. Pharm.*, 1964, 297, 11, 689—697.
8. GSTIRNER F., KOTTENBERG D. — Die Gelstruktur von Öl-in Wasser Emulsionssalben, *Arch. Pharm.*, 1971, 304, 201—213.
9. HEFFERREN J., DIETZ C. — Determination of quaternary Ammonium compounds, *J. pharm. Sci.*, 1961, 535.
10. KONDO T., MICHIO T. — Mechanism of hemolysis by cationic surface — Active agents, *J. pharm. Sci.*, 1969, 58, 11, 1378.
11. MÜNZEL K., BERNEIS K. H. — Viscosität und praktischer Fleiss von Abwaschenbasen O/A-Emulsions Salben in Abhängigkeit von Komplex-emulgator-Poor, *Sci. pharm. (Wien)*, 1969, 1, 55—79.
12. POPOVICI A. — Unguente farmaceutice, Ed. medicală, București, 1975, 9.
13. RĂUCESCU AURELIA — Cercetări asupra calității bazelor hidrofile de unguente. Lucrare de diplomă, I.M.F. Tg. Mureș, 1976.
14. REGDON G. — Az emulgensek szerepének korszerű értelmezése, *Gyógyszerész*, 1965, 5, 178—183.
15. * * * — Remington's pharmaceutical science, MacKay Publishing Co., London, Kentuky, 1965, 259.

16. RITSCHER W. A. — Angewandte Biopharmazie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1973.
17. ROSENBLUTH S. A., CRIPPS G. W. — Inhibitory effects of detergents in membrane filters, *J. Pharm. Sci.*, 1969, 58, 4, 440—442.
18. RUB-SAIDAC A., FILIPAȘ V., POLINICEANU C., BUGNARIU O. — Forme farmaceutice de uz extern cu un produs extractiv din turba de Stobor, *Farmacia*, 1973, 11, 657.
19. SCHMOLKA R. I. — The synergistic effects of nonionic surfactants upon cationic germicidal agents, *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 1973, 24, 577—592.
20. SCHULTE K. E., KASSEN M. A. — Reologische Studien und Salbengelen, *Pharm. Acta Helv.*, 1963, 30, 86.
21. SMEENK G. — The influence of detergents on the skin (A clinical and biochemical study), *Arch. Klin. exp. Derm.*, 1969, 235, 180—191.
22. STĂNESCU V., BRĂILEANU CL., MOTOCESCU R., BEACA M. — Receptura preparatelor de uz extern (VII), *Pract. farm.*, 1975, iunie 3.
23. STĂNESCU V., SAVOPOL E. — Substanțe auxiliare farmaceutice, Ed. medicală, București, 1969.
24. VAJNA E., POPOVICI ADRIANA, RĂUCESCU AURELIA — Metodă semimicrovolumetrică pentru determinarea bromurii de cetilpiridiniu din forme farmaceutice, Comunicare U.S.S.M., Secția farmacie, Tg. Mureș, oct. 1976.
25. VOIGT R. — Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, Berlin, 1975, 373.
26. WAN LUCY S. C. — Anionic surfactant effect on viscosity of salicylic acid-cetrimide systems, *J. pharm. Sci.*, 1972, 61, 4, 642—644.
27. * * * — Farmacopeea română, ed. a VIII-a, Ed. medicală, București, 1965.
28. * * * — Farmacopeea română, ed. a IX-a, Ed. medicală, București, 1977.
29. * * * — British pharmacopoeia condex, London, 1963.
30. * * * — Deutsche Arzneibuch, Ed. a VII-a, Berlin, 1968.

Articol intrat în redacție la 28.XI.1977

Indicele de clasificare : 615.415.7

SUMMARY

Adriana Popovici, Aurelia Răucescu — NEW WASHABLE OINTMENT BASES WITH CATION EMULSIFIER WAX

A washable hydrophil ointment containing: 20% cation emulsifier wax (cetylpyridine bromide 10 g, cetyl stearyl alcohol 90 g, water 5 g), vaseline 57.50 g, paraffin oil 22.50 g, hydrate 50%, is proposed following a comparative study with other ointments containing 30 — 20 — 10% cation emulsifier wax, hydrate 30 to 80%, which showed the favourable rheologic constants for a plastic thixotropic, well structured substance (viscosity, penetration curves, thixotropic curves, spreadability, stability of the gel on supplementary hydration). The degree of compatibility of the ointment with certain active substances was tested and evidence was found of a bacteriostatic and fungistatic effect proper to the ointment.

РЕЗЮМЕ

Адриана Попович, Аурия Рэуеску — НОВЫЕ ОСНОВАНИЯ МОЮЩИХСЯ МАЗЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ ВОСКОВЫЕ КАТИОНОВЫЕ ЭМУЛЬГАТОРЫ

Авторы предлагают использование моющей гидрофильной мази, состоящей из: 20% катионного эмульгирующего воска (бромистый цетил-пиридин — 10 г; цетил-стеариловый спирт — 90 г; вода — 5 г), вазелин — 57,59 г; парафиновое масло — 22,50 г, гидрат — 50% и селекционированная на основании сравнительных исследований мазь, содержащая 30, 20, 10% катионного эмульгирующего воска с гидратацией в пределах 30—80%, которые обозначали реологические константы, благоприятствующие тиксотропным пластическим структурам, хорошо выраженным (вязкость, кривые проникновения и тиксотропные кривые, свойства распространения, стабильность геля при добавочной гидратации).

Была тестирована степень совместимости мази с некоторыми действующими началами и был обнаружен бактериостатический эффект вместе с особым фунгицидно-статическим действием.

Unguente cu acțiune antialergică

Unguente cu clorhidrat de clorfenoxamină

Aurelia Rub-Saidac, Otilia Bugnariu, Viorica Filipaș,
Lidia Cucu Cabadaef, L. Pop, Em. Făgărășan

REZUMAT S-au elaborat mai multe tipuri de baze de unguente hidrofili și emulgatoare mixte în care s-a dispersat clorhidrat de clorfenoxamină 1—2%. S-a cercetat compatibilitatea acestora cu substanța activă, constatându-se că clorhidratul de clorfenoxamină destruturează bazele de unguente cu caracter pronunțat ionogen.

Bazele de unguente cu caracter neionogen sau slab ionogen au permis elaborarea unor unguente cu bune calități structural-gelice, care își mențin în timp structura de gel, având și o bună capacitate de aderare.

S-a urmărit stabilitatea fizico-chimică a clorfenoxaminei în unguente, în funcție de diferiți factori: componentele bazelor de unguente, factorii de mediu (oxigen, lumină, pH, umiditate), timp. De asemenea, s-au determinat caracterele structural-reologice ale unguentelor prin metode reologice (extensometrie, vizcozimetrie). Metodele de control folosite pentru cercetarea stabilității substanței active au fost fizico-chimice, ca spectre în IR, UV, cromatografice (strat subțire), determinări de pH și determinări chimice. Substanța activă dispersată în unguente prezintă o stabilitate corespunzătoare.

*Unguente
Antihistaminice*

Frecvența manifestărilor alergice cutanate în care alergenii de contact, în special cei profesionali, s-au înmulțit considerabil, a generat necesitatea unui studiu în vederea obținerii de noi preparate dermice, cu aplicabilitate practică imediată. Dintre alergeni, se știe că alergenii medicamentoși, alături de cei chimici de contact și bioalergenii, constituie pentru unii indivizi, factori de sensibilizare, chiar în cantități infime (1, 2, 3). Histamina eliberată în anumite condiții participă ca substanță mediatoră în manifestările alergice cutanate, constituind cauza apariției unor leziuni veziculoase, edeme urticariene etc. De aceea, un tratament topic cutanat cu preparate dermice cu conținut de antihistaminice de sinteză, care să exercite o acțiune protectoare față de histamină, aplicat în primele ore de la apariția erupțiilor, poate fi salutar în astfel de cazuri.

Obiectivul cercetării a urmărit elaborarea unor unguente cu clorhidrat de clorfenoxamină. În acest sens, ne-am propus realizarea de

baze de unguente cu caracter hidrofil și emulgator mixt (O/A), lavabile, bine tolerate de țesutul cutanat, în care să se disperseze substanța anti-histaminică. Caracterul cationic al clorhidratului de clorfenoxamină ne-a impus cercetarea compatibilității bazelor de unguente elaborate cu substanța activă, printr-un studiu comparativ al caracterelor structural-reologice ale unguentelor, urmărind totodată și stabilitatea fizico-chimică a preparatelor, în funcție de diferiți factori.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

MATERIAL ȘI METODĂ. DISCUȚIA REZULTATELOR

Pe baza unor lucrări anterioare cu privire la studiul unor unguente (4, 5, 6), s-au ales excipienții în așa fel, încât bazele hidrofile și emulgatoare mixte elaborate să prezinte, alături de o bună toleranță cutanată, și anumite caractere structurale-gelice, corespunzătoare din punct de vedere al scopului terapeutic. Compoziția bazelor de unguente este redată în tabelele I și II.

Unguentul preparat după formula A se prezintă ca un gel plastic omogen, peliculogen, consistent și care, la aplicare pe tegumente, manifestă o senzație răcoritoare pronunțată.

Tabelul I

Baze hidrofile de unguente pentru dermopreparate antialergice

Substanța	Baze de unguente hidrofile		
	A	B	C
Bentonită gel 15 %	30,00 g	—	—
Pectină gel 3 %	20,00 g	—	—
Alcool polivinilic gel 10 %	—	30,00 g	—
Alginat de sodiu gel 5 %	—	20,00 g	—
Metilceluloză gel 5 %	—	—	40,00 g
Stearat de trietanolamină gel	—	—	5,00 g
Alcool cetilic	—	5,00 g	—
Alcool cetilstearyl	—	—	10,00 g
Stearat de monogliceril	—	2,00 g	—
Aerosil	—	2,00 g	—
PEG 400	15,00 g	—	—
PEG 4000	10,00 g	20,00 g	—
Propilenglicol	5,00 g	10,00 g	—
Span 80	2,00 g	—	—
Tween 20	—	2,00 g	—
Vaselină	—	2,00 g	—
Lanolină	—	3,00 g	—
Ulei de parafină	—	5,00 g	—
Apă q.s. ad	100,00 g	100,00 g	100,00 g

Unguentului B, avînd o structură de gel prea laxă, cu o ușoară tendință la fluiditate, a fost necesar să i se adauge pentru corectarea structurii gelice, un mic procent de baze lipofile; printr-un adaos de 5% alcool cetilic, 2% vaselină, 3% lanolină și 5% ulei de parafină, s-a obținut un unguent cu aspect omogen, bine structurat și cu o bună capacitate de etalare pe tegumente.

Unguentul rezultat după formula C din tabelul I este omogen, cu o structură gelică plastică, de o consistență corespunzătoare și cu un pronunțat caracter răcoritor.

Baze de unguente emulgatoare mixte

Substanța	A ₁	B ₁	C ₁	D	E ₁
Lanolină	5,00 g	—	5,00 g	5,00 g	—
Vaselină	10,00 g	10,00 g	10,00 g	10,00 g	8,30 g
Ulei de parafină	10,00 g	5,00 g	—	5,00 g	30,00 g
Ceară	1,00 g	—	1,00 g	—	—
Alcool cetilic	10,00 g	—	5,00 g	—	—
Alcool cetilstearyl	—	30,00 g	—	—	8,30 g
Monostearat de glicerol	—	—	—	5,00 g	—
Tristearat de glicerol	—	—	30,00 g	—	—
Cetilsulfat de sodiu	—	3,00 g	—	—	—
Laurilsulfat de sodiu	—	—	3,00 g	—	—
Stearat de aluminiu	—	10,00 g	5,00 g	15,00 g	4,10 g
Ulei de ricin	—	—	8,00 g	12,50 g	—
Glicerol	—	—	8,00 g	12,50 g	2,70 g
Sorbitol	—	—	10,00 g	—	—
Propilenglicol	5,00 g	—	—	—	—
Acid stearic	—	—	10,00 g	—	2,70 g
Acid lactic	—	—	1,00 g	—	—
Bentonită	—	—	1,00 g	1,00 g	—
Tween 60	5,00 g	—	—	—	—
Tween 80	—	—	—	2,00 g	1,66 g
Span 60	—	—	—	—	2,70 g
PEG 6000	10,00 g	—	—	—	—
PEG 400	10,00 g	—	—	—	—
Fenosept sol. 20‰	—	—	—	0,50 g	—
Apă q.s. ad	100,00 g	100,00 g	100,00 g	100,00 g	100,00 g

Baza de unguent preparată după formula A₁ este omogenă, cu structură gelică densă, cu o consistență pronunțată și cu o capacitate de întindere mai redusă.

Unguentul B₁, cu un conținut de 10% stearat de aluminiu, la hidratare se structurează într-un gel dur, neonctuos, motiv pentru care a fost necesară mărirea procentului de ingrediente lipofile, prin adaos de hidrocarburi geluri (vaselină 44%) și ulei de parafină (20%). Pe baza acestor considerente, am modificat baza de unguent B₁, care apare pe tabel ca bază E₁ având un caracter cu mult mai slab ionogen, la care complexul emulgator este alcătuit din alcool cetilstearyl, span 60 și tween 60. Acest unguent, cu un conținut de 40% apă este bine structurat, onctuos, mai puțin consistent și se întinde corespunzător pe tegumente.

Baza de unguent C₁ are un pronunțat caracter ionogen, un aspect omogen, este consistentă, cu o structură gelică deosebit de favorabilă aplicațiilor locale, pe suprafețe mici.

Unguentul D este puțin structurat și prezintă o capacitate de întindere mai redusă.

În scopul aprecierii stabilității substanței active și a stabilității unor caractere importante ale bazelor de unguente, pentru calitatea preparatelor dermice antihistaminice s-a efectuat un control calitativ diferențiat, concluziile fiind expresia coroborării unor date experimentale obținute pe baza mai multor determinări. Astfel, stabilitatea clorhidratului de clorfenoxamină s-a cercetat în paralel atât pe substanța ca atare, în anumite condiții de pH, mediu apos, lumină etc., cit și pe substanța dispersată în baze de unguente, după un interval de 6 luni. Controlul

calitativ al substanței active s-a efectuat prin cromatografie în strat subțire (silicagel), faza migratoare fiind alcoolul n-butilic; acid acetic saturat cu apă 4:1:4 (revelare cu reactiv Dragendorf); prin spectrele în IR (aparatură Simadzu) și prin reacția cu iodobismutat dipotasic acidulat (R. Dragendorf).

Caracterele structural reologice s-au determinat cu Rheoviscoziometrul rotativ, Rheotest tip RV; capacitatea de întindere cu extensometrul Ojeda-Arbussa, rezultatele fiind reprezentate grafic, prin curbe de curgere-reograme, suprafețe de histereză, curbe extensometrice, apreciindu-se cinetica de structurare, la diferite perioade de timp de la prepararea unguentului.

S-au efectuat, de asemenea, determinări de pH, observându-se și unele caractere organoleptice.

Menționăm că în majoritatea cazurilor, controlul s-a limitat la bazele și unguentele care s-au dovedit a fi compatibile cu clorhidratul de clorfenoxamină. De asemenea, ținem să menționăm că aprecierile s-au făcut comparativ cu martori.

În toate bazele elaborate s-a dispersat clorhidrat de clorfenoxamină 1 și 2%. Atât la dispersarea substanței, cât și în timp, s-a observat că unele din bazele elaborate, în special cele cu un pronunțat caracter ionogen, prezintă o destructurare.

În funcție de proprietățile substanțelor care au servit la elaborare, bazele de unguente prezintă un anumit caracter dominant, responsabil de compatibilitatea sau incompatibilitatea cu clorhidratul de clorfenoxamină.

Comportamentul bazelor elaborate la asociere cu clorhidratul de clorfenoxamină este redat în tabelul III.

Tabelul III

Compatibilitatea bazelor de unguente elaborate cu clorhidrat de clorfenoxamină 1 și 2%

Baza de unguent	Caracter dominant	pH	Observații la asocierea cu clorhidrat de clorfenoxamină	Baza de adaos de 1-2% clorhidrat de clorfenoxamină	
				viscozitate	pH
A	Slab anionic (bentonită)	5,5	Destructurare, fluidificare	—	—
A ₁	Neionic (PEG)	4	Colorare la lumină, întărirea gelului după 4 luni	—	—
B	Slab anionic (alginat Na)	5,8	Precipitare, fluidificare cu separarea fazei lichide	—	—
B ₁	Anionic (cetilsulfat de sodiu)	5	Destructurare, fluidificare	—	—
C	Foarte slab anionic (stearat de trietanolamină)	0,7	Nemodificat	770,274 (cP)	7,12
C ₁	Anionic (cetilsulfat Na)	7,6	Destructurare fluidificare	—	—
E ₁	Neionogen	5,25	Nemodificat	1 161,8 (cP)	4,7

Unguentul A cu un pH de 5,5, avind caracter slab anionic datorită hidrogelurilor de bentonită și pectină, la adaos de 1% clorhidrat de clorfenoxamină, se destructurează, separându-se apa de particulele solide ale bazei. Fenomenul se explică prin reacția de dublu schimb între substanța antihistaminică cu caracter cationic și hidrogelul de bentonită cu caracter anionic. Totodată, ionul clor al substanței active, reacționind cu unele impurități cationice ale bentonitei, așa cum arată Dhar și Bosch, citați de Tuchel și colab. (8), prin efectul de modificare a potențialului electrocinetic inițial, duce la deshidratarea particulelor de argilă. Consecința acestor fenomene este de structurarea gelului suspensie și respectiv fluidificarea lui prin separarea apei. Incompatibilitatea a putut fi pusă în evidență și la asocierea clorhidratului de clorfenoxamină cu hidrogel de bentonită sau gel de pectină, la concentrația în care s-a încorporat în bază.

În cazul bazelor B, B₁ și C₁, cetilsulfatul de sodiu, laurilsulfatul de sodiu și alginatul de sodiu din compoziția lor, prin caracterul lor anionic, motivează și explică interacția cu clorhidratul de clorfenoxamină și respectiv incompatibilitatea, manifestată în primul rând prin fluidificarea foarte rapidă după prepararea sau chiar în timpul preparării unguentului. Baza A₁, deși nu are caracter ionogen, s-a dovedit a fi incompatibilă cu substanța antihistaminică, datorită conținutului în compuși de polioxietilenglicoli. Datorită acestora, unguentul s-a colorat în galben-brun, în timp, modificându-și totodată consistența (întărirea gelului).

În concluzie, numai bazele cu caracter slab ionogen, cum sînt bazele C și E₁ neionogene, au prezentat o bună compatibilitate cu clorhidratul de clorfenoxamină, unguentele rămînînd nemodificate și după 6 luni de la prepararea lor.

Stabilitatea clorhidratului de clorfenoxamină s-a apreciat după prealabila extracție a substanței active cu apă din unguentele B₁ și C,

Tabelul IV

Stabilitatea unguentelor cu 1–2% clorhidrat de clorfenoxamină și a bazelor de unguente (la preparare și după 6 luni)

Control calitativ

Proba	Aspect		pH		După 6 luni		
	La prep.	După 6 luni	La prep.	După 6 luni	Reacția Dragendorf	Cromatografia în strat subțire	Spectru IR
Baza C	Alb omogen	Alb omogen	6,7	6,9	precipitat portocaliu (trietanolamină)	Spot identic cu martor trietanolinamină	—
Ung. C. 1%	Idem	Idem	7,12	7,05	precipitat portocaliu	Spot identic cu martor clorfenoxamină	Identică cu martorul
Baza C ₁	Alb onctuos	Alb	5,25	5,20	precipitat portocaliu (PEG)	Spot identic cu martor (PEG)	—
Baza B ₁	Idem	Idem	4,07	4,05	precipitat portocaliu	Spot identic cu martor clorfenoxamină	Identică cu martorul

paralel cu un martor obținut din extragerea cu apă a bazei de unguent în aceeași proporție (1 g unguent cu 10 g apă).

În tabelul IV și fig. 1 și 2 sînt redată rezultatele controlului calitativ efectuat cromatografic, spectrofotometric în IR cu reactiv Dragen-
dorf, atît la preparare, cît și după 6 luni de conservare ; de asemenea,

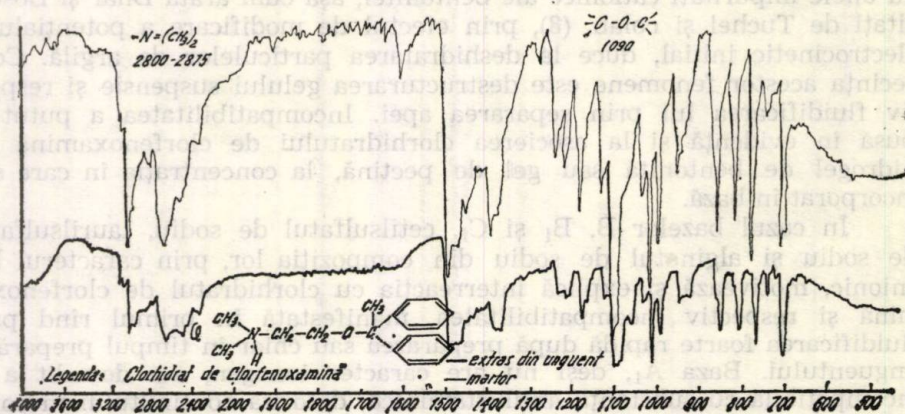


Fig. 1. — Spectre în IR ale clorfenoxaminei HCl.

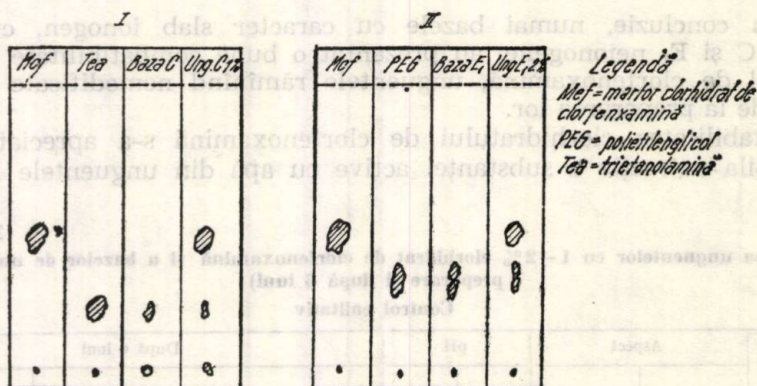


Fig. 2. — Cromatogramă a bazelor de unguent luate în studiu.

sînt menționate unele caractere organoleptice, aspectul și culoarea unguentului.

Determinările cromatografice în strat subțire și spectrele în IR demonstrează că, după 6 luni de la dispersarea în bazele de unguente C și E₁, clorhidratul de clorfenoxamină rămîne nemodificat, putînd fi pus în evidență prin R_f-ul cuprins între 0,4—0,5 și spectrele în IR. Determinările spectrale în IR au evidențiat următoarele (fig. 1) :

— vibrația la valență caracteristică grupării dimetilamino (2800—2825 cm⁻¹) apare atît în cazul substanței martor, cît și în cazul substanței extrase la 2825 ;

— vibrația de valență asimetrică (—CH₃) (2800—3000 cm⁻¹) apare atît în cazul substanței martor, cît și a extrasului la 2925 cm⁻¹ ;

— vibrația caracteristică grupării eterice —C—O—C— (1090) apare atât la substanța martor, cât și la substanța extrasă la 1090 cm^{-1} ;

— este greu să ne pronunțăm asupra vibrației de valență —C—N— , care este foarte apropiată de a legăturii C—C (1028—1190); totuși, se observă o asemănare a spectrelor obținute, atât pentru substanța martor, cât și pentru extras, ceea ce dovedește că nu au loc modificări. Reacția cu reactivul Dragendorf a fost utilizată pentru punerea în evidență pe cromatoplăci (fig. 2) atât a clorhidratului de clorfenoxamină, cât și a unor unguente ale bazelor, care dau colorație roșie-portocalie cu acest reactiv, cum sînt: polietilenglicolii, trietanolamina, *tween*-urile etc. Acesta este și motivul pentru care, deși nu conțin clorfenoxamină, bazele de unguente C și B₁ au prezentat spoturi colorate la fel cu substanța activă antihistaminică (amină terțiară). Totodată, atât extrasele din unguente, cât și din bazele de unguente au prezentat precipitate portocalii cu reactivul Dragendorf, reacția pozitivă explicîndu-se pe baza aceluiași considerente, pH-ul unguentelor și al bazelor de unguente sînt nesemnificativ modificate după 6 luni de la preparare.

Pentru a se putea cerceta stabilitatea clorhidratului de clorfenoxamină, evitîndu-se eventuale interferențe cu unele componente hidrosolubile ale bazelor de unguente, care pot fi extrase alături de substanța antihistaminică hidrosolubilă în extrasul apos din unguentele cercetate, am efectuat cercetarea substanței active ca atare. În acest scop, așa cum rezultă din datele tabelului V, substanța a fost expusă acțiunii acidului clorhidric gazos și amoniacului gazos; totodată, s-a cercetat și stabilitatea substanței în soluție apoasă, prin adăugare de acid clorhidric pînă la un anumit pH și, în paralel, prin alcalinizarea cu hidroxid de sodiu pînă la pH 10, precum și cu soluția apoasă în care substanța activă a avut concentrația clorhidratului de clorfenoxamină din unguente.

Tabelul V

Comportarea clorhidratului de clorfenoxamină ca atare sau în soluție apoasă sub influența modificării pH-ului (după 6 luni)

Felul probei	Spectru IR*	Reacția Dragendorf	Modificări de aspect	Cromatografie s.s.
Clorhidrat de clorfenoxamină expus HCl gaz	Puțin modificat față de martor	Nu apare precipitat	Trece rapid într-un lichid uleios care se îngălbenește	Nu apare spotul clorfenoxaminei
Clorhidrat de clorfenoxamină expus NH ₃ gaz	Nemodificat față de martor	precipitat portocaliu	Idem	Nu migrează
Soluție clorhidrat de clorfenoxamină 2% după 6 luni	Idem	Idem	Nemodificat (soluție incoloră)	Rf. 0,45 identic cu martorul
Soluție acidulată la pH 1 după 6 luni	—	precipitat negru	Idem	Nu apare spotul clorfenoxaminei
Soluție alcalinizată la pH 10 după 6 luni	—	precipitat portocaliu și pp. negru	pH scade la 7 soluția devine galben-brună	2 spoturi unul Rf 0,45; al doilea Rf 0,30

Rezultatele experimentărilor efectuate prin separări cromatografice în strat subțire și spectre în IR atestă că clorhidratul de clorfenoxamină este stabil atât ca pulbere, cât și în soluții apoase, cu condiția ca pH-ul mediului să nu fie puternic acid. La un pH slab acid, neutru sau ușor alcalin, nu s-au pus în evidență modificări calitative prin procedeele de control efectuate.

Determinarea capacității de întindere s-a realizat după metoda Ojeda Arbussa (7) la unguentele C și E₁, care au fost compatibile cu clorhidratul de clorfenoxamină. Din reprezentarea grafică a rezultatelor determinărilor exprimate în unități de suprafață, se constată capacitatea de întindere diferită, corespunzătoare compoziției gelice a bazelor C și E₁. Baza C este mai consistentă, cu toate că are un conținut de 80% apă prin structurarea macromoleculelor hidrofile de metilceluloză și micelilor de stearat de trietanolamină. Spre deosebire de unguentul C, unguentul E₁ este mai puțin consistent, prezintă o capacitate de întindere mai mare, datorită caracterului de emulsie mixtă în care apa și uleiul, în raporturi egale, reprezintă 80%. Diferența în capacitatea de întindere se explică și prin viscozitățile diferite ale unguentelor, viscozitatea unguentului C fiind 770,274 cP, iar a unguentului E₁ 1161,8 cP. În graficele din fig. 3 sunt redate, pentru unguentele C și E₁ cu clorhidrat de clorfenoxamină, curbele extensometrice la preparare și după o perioadă de 6 luni. Deoarece între curbele extensometrice obținute pentru intervalele de control intermediare nu au fost diferențe semnificative, s-au reprezentat numai situațiile la preparare și la sfârșitul perioadei de control.

Din modificările curbelor extensometrice se observă pentru ambele unguente o ușoară tendință de creștere a consistenței, în sensul unei structurări în timp, situație care ne-a permis să apreciem că modifi-

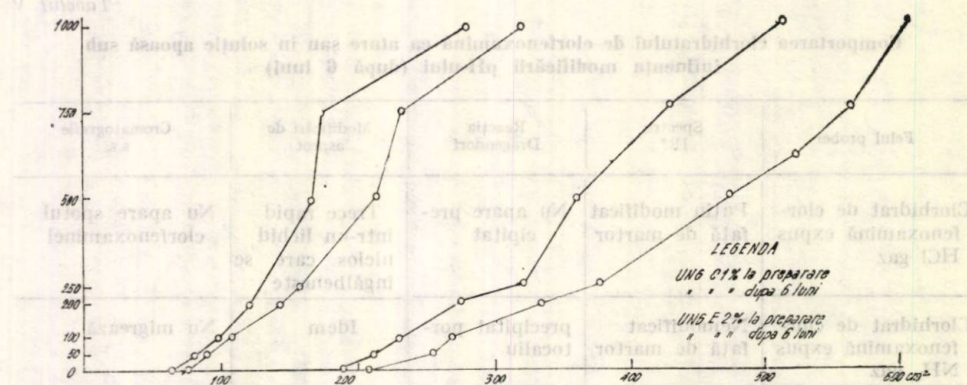


Fig. 3. — Curbe extensiometrice.

care nu are o semnificație deosebită nici în cazul unei conservări mai îndelungate (întărire în tuburi etc.). Structurarea are loc destul de rapid (cîteva ore de la preparare) și este relativ stabilă.

Determinările de viscozitate efectuate pentru unguentul C și E₁ au pus în evidență existența unei viscozități de structură, viscozitatea scăzînd pe măsura creșterii tensiunii tangențiale (20°C), așa cum se ob-

Dependența tensiunii de forfecare de gradientul de viteză pentru unguentul E cu 2% elorhidrat de clorfenoxamină

Turația (rot./min.)	0,277	0,5	0,555	0,833	1	1,5
R (s ⁻¹)	0,1667	0,3	0,333	0,5	0,6	0,9
Deviația acului	21,7	28,7	30	35,1	37,2	39,2
	18,7	22,8	23,5	25	26	29,5
(dyn) cm ²	1 283,79	1 674,69	1 761	2 060,3	2 183,6	2 301,04
	1 102,29	1 337,4	1 379,4	1 467,5	1 526,2	1 721,65
(cP)	770,274	558,174	528,300	413,074	363,982	255,645
	661,204	445,742	413,835	293,500	244,417	191,275

servă din datele tabelelor VI și VII, precum și din fig. 4 a și b. Curbele de curgere sînt caracteristice corpurilor tixotrope; tensiunea critică de forfecare este pentru unguentul E₁ de aproximativ $70-75 \frac{\text{dyn}}{\text{cm}^2}$, iar

pentru unguentul C $810-820 \frac{\text{dyn}}{\text{cm}^2}$. Suprafețele de histereză formate

între „upcurve“ și „downcurve“ sînt incomplet reprezentate în graficele din fig. 4 a și b, deoarece înregistrarea a fost stînjinită prin destructurarea emulsiei la turații avansate. Mărimea suprafețelor de histereză de-

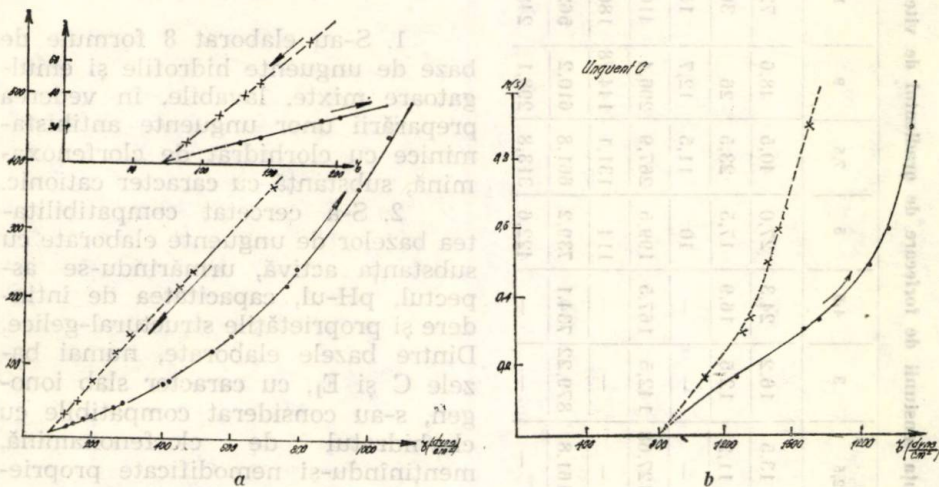


Fig. 4

monstrează o structură puternic tixotropă (sistemul se reface relativ repede).

Experimentul clinic s-a efectuat la Clinica pediatrică, I.M.F. Cluj-Napoca, pe 10 cazuri și anume:

— sugar cu eczema feței, 1 caz;

Dependența tensiunii de forfecare de gradientul de viteză pentru unguentul C, conținând 1% clorhidrat de clorfenoxamină

Turația (rot./min.)	2,5	3	4,5	5	7,5	9	13,5	15	22,5	27	40,5	45	67,5	81
R (s^{-1})	13,5	16,2	24,3	27,0	40,5	48,6	72,9	81	122,5	145,8	218,7	243	364,5	437,4
Deviația acului	11,2	12,5	16,9	17,5	23,5	26	36	37	49	53,2	68	69,3	85	92
($\frac{dyn}{cm}$)	—	—	—	10	11,5	12,7	15,9	17	23,2	27	39	43,2	62,8	76
	127,68	142,5	167,5	199,5	267,9	296,4	410,4	421,8	338,6	606,48	765,2	790,08	990,2	1 048,2
	—	—	—	114	131,1	144,78	180,12	193,8	264,48	307,8	444,6	442,4	875,92	866,4
(cP)	1 161,8	879,22	734,1	739,2	661,8	610,2	562,5	521,3	480,8	416,5	349,5	325,5	278,5	239,8
	—	—	—	422,6	313,8	298,1	248,4	239,5	218,3	211,3	203,5	202,8	196,5	197,5

— copil de 2 ani cu leziuni urticariene și strofulus, 1 caz;

— urticarie, 6 cazuri;

— reacție eritematoasă papuloasă puriginoasă după detergenți, 2 cazuri.

La sugarul care prezenta eczema feței, după 3 zile de aplicare au dispărut roșeața și crustele.

La copilul cu leziuni urticariene și strofulus, după 12 ore în care s-au efectuat 3 aplicări, a dispărut pruritul, iar în decurs de 24—48 de ore, au dispărut leziunile.

La cazurile cu urticarie, după 2—3 ore de la aplicare, dispare senzația de prurit, iar în 12—24 de ore dispar leziunile urticariene.

În cazul reacției alergice dată de detergenți, la aplicare se calmează senzația de prurit dureros, iar în 12—24 de ore cedează reacția eritemato-papuloasă.

Din observațiile obținute pînă în prezent pe cele 10 cazuri studiate, precum și din manifestările alergice, se remarcă rezultate bune.

CONCLUZII

1. S-au elaborat 8 formule de baze de unguente hidrofiele și emulgatoare mixte, lavabile, în vederea preparării unor unguente antihistaminice cu clorhidrat de clorfenoxamină, substanță cu caracter cationic.

2. S-a cercetat compatibilitatea bazelor de unguente elaborate cu substanța activă, urmărindu-se aspectul, pH-ul, capacitatea de întindere și proprietățile structural-gelice. Dintre bazele elaborate, numai bazele C și E₁, cu caracter slab ionogen, s-au considerat compatibile cu clorhidratul de clorfenoxamină, menținându-și nemodificate proprietățile inițiale.

3. S-a cercetat stabilitatea fizico-chimică a unguentelor C și E₁, conținând 1%, respectiv 2% clorhidrat de clorfenoxamină. Prin determinări calitative cromatografice în strat subțire și spectre în IR, s-a

demonstrat identitatea dintre clorhidratul de clorfenoxamină martor și clorhidratul de clorfenoxamină extras din unguentele menționate, după o perioadă de 6 luni de la preparare.

Aceste constatări experimentale ne-au permis să considerăm că clorhidratul de clorfenoxamină are o bună stabilitate în cele două unguente elaborate.

4. Unguentele cu clorhidrat de clorfenoxamină au fost cercetate și sub aspect structural-gelic, stabilindu-se cu ajutorul reogramelor efectuate o viscozitate de structură caracteristică tixotropiei unguentelor. Suprafețele de histereză denotă că procesul de refacere a consistenței inițiale a unguentului, respectiv structurarea, este un proces care necesită o perioadă de timp relativ nu prea îndelungată.

5. Unguentele au prezentat o capacitate de întindere corespunzătoare, demonstrată de curbele extensometrice efectuate.

6. Experimentul clinic a demonstrat o bună activitate terapeutică.

BIBLIOGRAFIE

1. CONU A. — Dermatovenerologia, Ed. didactică și pedagogică, București, 1970.
2. GOODMAN A., GILMAR L. — Bazele farmacologice ale terapiei, Ed. medicală, București, 1960.
3. GAVRILESCU N., MUREȘAN D., POPA V. — Alergia, Ed. medicală, București, 1966.
4. RUB-SAIDAC A. — Contribuții la studiul unguentelor de protecție asupra noxelor dermice din unele industrii, Teză de doctorat, I.M.F. Cluj, 1969.
5. RUB-SAIDAC A. și colab. — *Die Pharmazie (Berlin)*, 1970, 3, 194.
6. RUB-SAIDAC A. și colab. — *Die Pharmazie (Berlin)*, 1970, 4, 252.
7. POPESCU D. și colab. — *Farmacia*, 1965, 9, 557.
8. ȚUCHEL N., GHEORGHE V., ȘTEFĂNESCU S. — *Farmacia*, 1960, 8, 365.
9. AVRAM M., MATEESCU GH. D. — Spectroscopia în IR., Ed. tehnică, București, 1966.

Articol intrat în redacție la 8.VIII.1977

Indicele de clasificare: 615.415.7—015.11

SUMMARY

Aurelia Rub-Saidac, Otilia Bugnariu, Viorica Filipaș, Lidia Cucu Cabadaef, L. Pop, Em. Făgărășan — ANTIALLERGIC OINTMENTS. OINTMENTS WITH CHLORPHENOXAMINE CHLORHYDRATE

Several types of bases for mixed emulsifying and hydrophil ointments with dispersed chlorphenoxamine chlorhydrate 1—2% were prepared, and their compatibility with the active substance was tested. It was found that chlorphenoxamine chlorhydrate breaks down the structure of the ointment bases with a marked ionogenic character.

The ointment bases with a non- or low ionogenic character permitted the preparation of ointments with good structural-gel qualities, which maintain the gel structure with time and also have a good adherent capacity.

The physico-chemical stability of chlorphenoxamine in the ointments was determined in terms of the following: the components of the ointment bases, medium factors (oxygen, light, pH, humidity), time. The rheologic structural characters of the ointments were determined by extensometry and viscosimetry. The stability of the active substance was controlled by physico-chemical methods, i.e. spectra in ultraviolet or infrared light, thin layer chromatography, pH and chemical determinations. A corresponding stability of the active substance dispersed in the ointments was found.

РЕЗЮМЕ

Аурелия Руб-Сайдак, Отилия Бунгару, Виорика Филиаш, Лидия Куку-Кабдаев, Л. Поп, Э. Фэгэршану — ОБЛАДАЮЩИЕ АНТИАЛЛЕРГИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ МАЗИ. МАЗЬ, СОДЕРЖАЩАЯ ХЛОРГИДРАТ ХЛОРФЕНОКСАМИНА

Авторы разработали многочисленные типы оснований для водных и смешанных эмульгирующих мазей, в которых подвергся дисперсии 1—2% хлоргидрата хлорфеноксамина. Исследовалась степень сравнения их с активным началом, причем было констатирувано, что хлоргидрат хлорфеноксамина разрушает основания мазей, обладающих выраженным ионогенным действием.

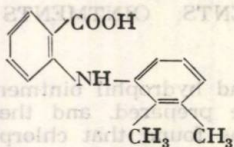
Основания мазей ионогенного, неионогенного или слабо ионогенного характера позволили приготовить мази, обладающие структурными хорошими гелевыми качествами, которые сохраняют во времени структуру геля, обладая хорошими свойствами прилипания.

Исследовалась химико-физическая стабильность хлорфеноксамина в мазах, в зависимости от различных факторов: состав оснований мази, факторы среды (кислород, свет, pH, влажность) и во времени. Были определены также реологические структурные свойства мазей при помощи реологического метода (экстензометрия, вискозиметрия). Примененные методы контроля для исследования стабильности действующего начала были преимущественно физико-химическими, обладающими спектрами в ИК, УФ; применялись также хроматографические методы (тонкий слой) с определением pH и химическими определениями. Подвергнутой дисперсии действующее начало, содержащееся в мази, оказалось обладающим соответствующей стабильностью.

REFERAT

ACIDUL MEFENAMIC — ANTIINFLAMATOR NESTEROIDIC, E. P. Trinus, N. A. Mekhert, L. M. Yagupolsky, A. G. Fadeicheva, V. S. Danilenko, T. K. Ryabukha, Yu. A. Fialkov, L. M. Kirichek, E. S. Endelman, G. A. Getman, Himfarm. jur., 1977, XI, 12, 123—129

Ацид мекфенамик, cуносукут ши суб нулеу де Понстан, Паркемид, есте дин пункут де vedere chimic un acid (N-(2,3-диметилфенил)-антранилик) ку формула:



Синтеза индустриалă а препаратулуй фолосеште ка материе примă o-xилолул, care — prin nitrare — duce la formarea unui amestec de o- și m-nitroxiloli; aceștia se reduc la aminele corespunzătoare și se separă prin diferența de solubilitate a sulfatilor. După tratare cù hidroxid de sodiu, o-xilidina obținută se condensează cu acid o-clorbenzoic în prezența unui catalizator și prin fierbere în alcool izoamilic. Preparatul obținut este o pulbere albă, insolubilă în apă, solubilă în cloroform și ace-

tonă, greu solubilă în alcool, nehidroscopică, stabilă la conservare și sterilizare.

Sint prezentate reacțiile de identificare, condițiile de puritate, determinarea cantitativă.

DL₅₀ pentru șoareci la administrarea i.p. este de 150 ± 3,17 mg/kilocorp și 600 ± 23,3 mg/kilocorp la administrare p.o. În experiment cronic pe șobolan, preparatul este bine suportat, neînregistrându-se efecte negative asupra creșterii și dezvoltării animalelor tinere; de asemenea, nu influențează tabloul hematologic. Nu manifestă efect teratogen sau embriotoxic.

La om, doza orală pentru o dată este de 0,25—0,50 g, iar doza pentru 24 de ore, 1,5 g. Durata tratamentului poate fi de 20—40 de zile.

Ацид мекфенамик се indică în tratamentul formelor active de reumatism, al miocarditelor alergoinfecțioase, al poliartritelor (reumatoid) infecțioase nespecifice.

În cazul utilizării îndelungate a acidului мекфенамик pot apărea efecte secundare, însă acestea sînt considerabil mai rare decît la utilizarea derivaților pirazolonici, indometacinei sau a preparatelor hormonale.

Gh. Dănilă

Dermopreparate protectoare utilizate împotriva noxelor întîlnite în unele întreprinderi industriale cu profil mecanic

**Aurelia Rub-Saidac, V. Filipaş, O. Bugnariu, Cornelia Pop,
Persida Bălosu, M. Iancu**

Disciplina de tehnică farmaceutică, Facultatea de farmacie Cluj-Napoca,
Clinica dermatologică I.M.F., Cluj-Napoca şi Serviciul medical al întreprinderii
„Sinterom” din Cluj-Napoca

REZUMAT Autorii au întreprins un studiu privind noxele dermice întîlnite într-o secţie de producere a bujiilor, au depistat iritaţiile pielii şi pe baza acestor studii au trecut la elaborarea unor dermopreparate protectoare. S-a constatat că motorina şi alţi derivaţi de petrol produc iritaţii şi dermatite de contact. S-a evidenţiat ca aspect primordial de îmbolnăvire acnee „de ulei” localizată pe teritoriile cutanate expuse. La examenul bacteriologic pe culturi din leziunile cutanate s-au evidenţiat germeni patogeni (stafilococi).

Prin testări de laborator s-a constatat că noxele sînt miscibile cu bazele grase şi nemiscibile cu bazele hidrofile şi în consecinţă au fost elaborate un număr de 4 unguente protectoare hidrofile, care au fost testate faţă de noxele amintite.

S-a demonstrat capacitatea filmogenă şi au fost întreprins studii reologice pentru urmărirea stabilităţii structurii de gel a acestora. Dacă unguentele sînt condiţionate în tuburi sau în ambalaje bine închise, îşi menţin caracterele reologice în timp.

S-a determinat toleranţa cutanată prin testul de acantoză şi clinic rezultatele permiţînd aplicarea pe pielea muncitorilor.

S-a constatat că după folosirea unguentelor protectoare zilnic de 2 ori nu s-au mai semnalat afecţiunile cutanate întîlnite la cazurile amintite.

*Dermatita de contact
Dermatoze profesionale
Profilaxie*

Sesizaţi de existenţa unor noxe dermice la întreprinderea locală „Sinterom” Secţia mecanică, s-a întreprins un studiu în echipă cu specialiştii dermatologi şi în colaborare cu Serviciul medical al întreprinderii pentru a depista la faţa locului iritaţiile pielii şi dermatitele de contact existente.

Pentru a aprecia natura dermatitelor de contact, a fost mai întîi necesară cunoaşterea proceselor tehnologice, condiţiile de lucru şi depistarea noxelor dermice.

În Secția mecanică a întreprinderii, în care se confecționează părțile metalice ale bujiilor, pompele de gresat, întrerupătoare de lampă-stop, bujii cu filament incandescent, strungurile automate lucrează cu ulei de răcire sau motorină, cu care pielea muncitorilor vine în contact fie direct, fie prin intermediul îmbrăcăminte care se îmbibă. Deci, noxele dermice întâlnite în această secție sînt constituite din produse obținute la distilarea petrolului, uleiuri minerale care conțin hidrocarburi și acizi naftenici, care nu sînt tolerați de piele, producînd iritații.

În afară de faptul că uleiul se prelinge pe mîinile muncitorilor și de pe ele pe haine, uleiul este proiectat sub formă de picături (aerosoli) de către mașinile-unelte de mare turație. Acești aerosoli care impurifică aerul impregnează pielea, hainele, piesele mașinilor, fiind considerați de unii autori (Amado) drept foarte nocivi; tot în cursul prelucrării metalelor se mai produc și așchieri, sub formă de particule foarte fine de metal, cu dimensiuni de ordinul micronilor, care — încorporate în ulei — se pot inclava mai mult sau mai puțin adînc, mai ales în foliculul pilosebaceu, fapt observat de altfel și în preparatele histopatologice. La toate aceste microtraumatisme se mai adaugă și frecarea pielii cu hainele îmbibate cu ulei, care irită în plus pielea, fapt care explică abundența erupției pe brațe și antebrațe și numărul mai redus al leziunilor pe dosul mîinilor și, în același timp, frecvența mai mare pe coapse, centură și gambe.

Patogenia acneei de ulei este complexă, uleiul fiind iritant prin acțiunea sa degresantă și keratogenă, obliterînd foliculul pilosebaceu, ceea ce declanșează dermatoză de ulei, agravată prin acțiunea micro-particulelor metalice și, în general, a prafului și impurităților de la locul de muncă și prin microtraumatismele cauzate de hainele îmbibate de ulei.

Un studiu amănunțit asupra acneei de ulei a fost făcut de I. Căpușan și colab. (6, 7), studiu care a accentuat rolul stafilococului în acneea de ulei, ceea ce a impus o mai bună cunoaștere a etiopatogeniei acneei de ulei și mai ales a metodelor profilactice și terapeutice.

DATE EXPERIMENTALE

Bazați pe considerentele semnalate, am urmărit starea pielii la un număr de 42 de muncitori de la Întreprinderea „Sinterom”, Secția mecanică. Repartiția pe sexe a muncitorilor examinați este următoarea: 35 sînt bărbați și 7 femei. Din totalul celor examinați, 29 provin din

Tabelul I

Numărul muncitorilor															
Sub 1 an	1 an	2 ani	3 ani	4 ani	5 ani	7 ani	8 ani	9 ani	10 ani	13 ani	14 ani	15 ani	25 ani	26 ani	Total
7	6	3	7	6	1	2	1	1	3	1	1	1	1	1	42

mediul urban și 13 din mediul rural, iar vîrsta lor se situează între 17 și 55 de ani, predominînd cei de vîrstă tînră: 33 sînt sub 30 de ani, din care 12 sub 20 ani. În ceea ce privește vechimea în muncă, situația este redată în tabelul I.

Din tabelul I se remarcă faptul că majoritatea muncitorilor examinați au o vechime de peste un an, mai puțin la număr avînd o vechime de peste 10 ani în această secție.

Examenul dermatologic a evidențiat cu aspect primordial de îmbolnăvire acneea de ulei (foliculita de ulei). Astfel, din 42 de muncitori examinați, 35 au prezentat acnee profesională de ulei, cu diferite grade de intensitate. După teritoriul cutanat, foliculitele observate au avut următoarea localizare (în ordinea frecvenței) :

- antebrate : 10 muncitori ;
- coapse, gambe, genunchi, antebrate : 5 muncitori ;
- coapse, gambe, genunchi : 4 muncitori ;
- gambe : 2 muncitori
- coapse : 2 muncitori ;
- genunchi : 2 muncitori ;
- antebrate, coapse, picior : 2 muncitori ;
- torace, coapse, picior : 2 muncitori,

În privința pH-ului cutanat care a fost determinat în diferite regiuni ale suprafeței cutanate (torace, abdomen, membre), se remarcă valori între 2 și 3. Capacitatea de neutralizare a alcaliilor a fost găsită normală.

Examenul bacteriologic prin culturi din leziunile cutanate a evidențiat în 18 cazuri germeni patogeni, respectiv stafilococi hemolitici, iar la examenul bacteriologic efectuat pe secreția nazală, în 31 de cazuri s-au evidențiat stafilococi patogeni.

În afară de foliculitele de ulei, amintim faptul că la 11 cazuri s-a semnalat acnee juvenilă, iar la 3 cazuri, acnee vulgară. Cu toate că acneea de ulei rareori poate atinge gravitatea unei incapacități de muncă, ea poate deschide lanțul unor îmbolnăviri cutanate sau generale, caracterizîndu-se prin durată lungă, cronicitate, motiv care justifică preocuparea noastră pentru studiul unor unguente protectoare, capabile să înlăture aceste manifestări cutanate profesionale.

În afară de Secția mecanică, s-au mai întilnit la Secția de sudare a părții metalice a bujiilor cu cea ceramică, — sector în care lucrează numai femei — noxe provocate de alcalinitatea accentuată a băilor de silicat de sodiu. Tot aici se folosește și hexafluorosilicat de sodiu, de asemenea nociv. La cele 20 de muncitoare examinate s-au constatat iritații ale mîinilor, operația executîndu-se manual. Iritațiile se datoresc efectului puternic cheratolitic al soluțiilor apoase cu noxele amintite, care distrug filmul lipoproteic protector al pielii. Dacă acestea nu sînt tratate preventiv cu unguente protectoare hidrofobe acide, ele pot genera infecții și iritații în straturi mai profunde ale pielii.

În continuare, s-au recoltat noxele dermice, care au fost testate în laborator în privința miscibilității lor cu o gamă variată de baze de unguente lipofile și hidrofiele.

Formele de preparare au fost stabilite în baza ipotezei că agenții iritanți dermici (noxele) nu trebuie să fie miscibile cu unguentele, respectiv să aibă un caracter hidrofil sau lipofil, capabil să formeze o peliculă barieră.

În acest scop s-a testat miscibilitatea noxelor cu diferite baze de unguent hidrofiele și lipofile.

Noxele găsite la Întreprinderea „Sinterom“ sînt următoarele :

1. Motorina.
2. Ulei MX 102 (hidrocarbură parafinică).
3. Amestec de diverse pulberi (Cu, Un, Pb, Sn, Si, C).
4. Soluție de silicat de sodiu în amestec cu hidroxid de sodiu (pH=14).
5. Soluție de hexafluorosilicat de sodiu (pH=5).

Noxele au fost testate cu o bază hidrofilă, amestec în care predomină gelurile solubile de metilceluloză, bentonită, cu proporții pînă la 25% de hidrocarburi geluri, precum și cu baze lipofile : parafine, silicone etc.

Testele de laborator utilizate în acest scop au fost (8)

- triturarea la mojar ;
- procedeul cu rondel de hîrtie de filtru ;
- gel de agar cu reactivi.

S-a constatat că motorina și uleiul M×102 sînt miscibile cu bazele grase și nemiscibile cu bazele hidrofile ; soluțiile apoase iritante se comportă invers. Aceste observații au servit la elaborarea formulelor unguentelor protectoare, care să constituie filme barieră în calea pătrunderii noxelor amintite.

Tabelul II

Compoziția unguentelor protectoare

Ingrediente	Contra noxelor 1, 2, 3		Contra noxelor 4, 5	
	I	II	III	IV
Gel de metilceluloză 5 %	50	40	—	—
Gel de bentonită 15 %	—	30	—	—
Ulei de parafină	10	—	—	25
Parafină solidă	—	—	—	3
Vaselină	10	5	70	30
Ceară	—	—	—	3
Cetaceu	—	—	—	5
Lanolină	5	3	—	8
Stearina	—	—	—	5
Tween 80	1	2	—	—
Soluție de borat fenil-mercuric 20/100	1	1	—	0,50
Pulbere de policlorură de vinil	—	—	30	—
Oxid de zinc	10	5	—	—
Soluție de clorură de calciu 1 : 1	—	—	—	1
Apă	13	14	—	19
Ulei odorat	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	7	6,8	6	5

În tabelul II este redată compoziția celor 4 unguente realizate, precum și pH-ul.

Unguentele I și II sînt emulsii U/A, hidrofile, lavabile, conținînd în suspensie oxid de zinc, care — pe lîngă acțiunea proprie terapeutică — poate interveni în corectarea mai rapidă a pH spre cel fiziologic ; ambele unguente au un pH neutru.

Tabelul III

Testarea capacității protectoare a unguentelor hidrofiele I, II

Felul noxei	Testări prin :					
	Triturare la mojar		Pe rondelle de hirtie de filtru		Gel de agar	
	Ung. I	Ung. II	Ung. I	Ung. II	Ung. I	Ung. II
Motorină (noxa 1, colorată cu Sudan III)	Emulsionează noxa	Nu se omogenizează	Traversează în timp (după cca. 24 h)	Nu traversează	Nu colorează nici pelicula, nici gelul	Nu colorează nici pelicula, nici gelul
Ulei M $\times$ 102	"	"	"	"	"	"
Amestec de diferite pulberi	—	—	Rămîne pe suprafața unguentului	Idem	Idem	Idem
Soluție de silicat de sodiu alcalină	Destructurarea unguentului	Idem	Perforează și traversează filmul de unguent	Idem	Gelul colorat rapid în violet (Albastru de metil)	Idem
Soluție de hexafloro-silicat de sodiu	Destructurează în timp unguentul	Se omogenizează cu unguentul apoi se destructurează	Rămîne pe suprafața unguentului doar după 1 oră îl traversează (roșu de metil)	Idem	Gelul se colorează după 1 oră (roșu de metil)	Idem

În tabelul III este redat comportamentul unguentelor hidrofiele I și II față de noxele studiate.

Datele redate în tabelul III scot în evidență capacitatea protectoare a unguentelor I și II față de noxele hidrofobe, inclusiv amestecul de pulberi.

Filmul realizat de unguentul nr. II a prezentat o mai bună continuitate, menținându-și proprietățile în prezența noxelor 1, 2, 3, comparativ cu unguentul I, care — prin conținutul mai bogat în geluri de hidrocarburi — este traversat în timp de noxele cu caracter parafinic.

Prezența într-o proporție de 77% a apei în unguentul II conferă și un efect antipruriginos foarte favorabil acestui unguent, ceea ce presupune și o mai bună toleranță pe piele.

Unguentele III și IV se deosebesc de celelalte unguente prin caracterul lipofil, nelavabil și printr-un pH slab acid. Deși peliculele hidrofobe la probele de laborator au fost corespunzătoare, la aplicarea pe mâini a unguentului I s-a observat lubrifierea obiectelor atinse, ceea ce a stînjinit procesul muncii.

Unguentul IV realizează un film la fel de hidrofob, dar mai puțin lubrefiant. În același timp, prin componentele sale, unguentul IV este bine tolerat, contribuie la refacerea barierei lipidice naturale, neutralizează noxele alcaline.

În tabelul IV este redat comportamentul unguentelor protectoare III și IV față de noxele cercetate.

Din datele prezentate de tabelul IV se observă că filmul realizat cu unguentele lipofile nu este traversat de soluțiile apoase și nici de amestecul de pulberi. Spre deosebire de unguentele hidrofiele, amestecul de pulberi este mai puțin aderent de suprafața unguentelor lipofile.

Dintre unguentele studiate, unguentul II și IV s-au dovedit a fi cele mai corespunzătoare din punctul de vedere al menținerii stabilității proprietăților reologice și al toleranței cutanate. Din aceste motive, cercetările s-au axat în continuare asupra acestor două unguente. Factorul de acantoză s-a situat în ambele cazuri sub 1,5, adică ambele unguente au o bună toleranță cutanată.

În ceea ce privește menținerea în timp a caracterelor structural-reologice, s-a demonstrat, prin determinări extensometrice și penetrometrice, menținerea structurii de gel la un echilibru stabil.

În tabelul V sînt redate valorile penetrometrice ale unguentului II determinate în stare proaspătă după 24, 48, 72 de ore.

Pe baza acestor valori s-au trasat curbele de consistență redate în fig. 1. Din alura acestor curbe se observă că, după 48 de ore, structura gelică a unguentului se stabilizează, rămînînd la aceleași valori și după 72 de ore. Micile diferențe de penetrație înregistrate la preparare și după 72 de ore atrag atenția asupra necesității conservării acestui unguent în tuburi, pentru a evita pierderea apei, ceea ce ar duce la modificări structural-gelice în timp.

S-a determinat capacitatea de întindere a unguentului hidrofîl II la preparare, după o săptămînă și după 3 luni de la preparare. Valorile obținute (în mm²) sînt redate în tabelul VI și fig. 2.

Valorile apreciable modificate în timp, în special după 3 luni de conservare, demonstrează că ambalajul folosit în acest scop — borcanul

Tabelul IV

Testarea capacității protectoare a unguentelor lipofile III și IV

Felul noxei	Testări prin :					
	Triturare la mojar		Pe rondel de hîrtie de filtru		Gel de agar	
	Ung. III	Ung. IV	Ung. III	Ung. IV	Ung. III	Ung. IV
Motorină (colorată cu Sudan III)	Se omogenizează	Idem	Se colorează 3—4 ore	Se colorează la 8 ore	Se colorează în timp	Se colorează în timp
Ulei M × 102 (colorat cu Sudan III)	”	”	Se colorează rondela subiacentă	Idem	Se colorează filmul de unguent	Idem
Amestec de diferite pulberi	—	—	Nu penetrează unguentul			
Soluție de silicat de sodiu alcalin	Nu se omogenizează	Idem	Nu se colorează rondela subiacentă	Idem	După 5 ore începe să se coloreze gelul (albastru de timol)	Idem
Soluție de hexaflorosilicat de sodiu	”	”	”	”	După 12 ore începe să se coloreze gelul (roșu de metil)	Idem

Valorile penetrometrice ale unguentului hidrofîl II

	Numărul măsurătorilor									
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	Obs.
La preparare	318	324	327	331	335	339	343	347	347	1/10 mm
După 24 ore	277	282	285	287	289	290	292	293	294	1/10 mm
După 48 ore	272	275	276	277	278	279	280	280	280	1/10 mm
După 72 ore	272	275	276	277	278	278	278	278	278	1/10 mm

de polistiren cu capac de polietilenă — nu asigură conservarea unguentului, care — pierzînd o cantitate apreciabilă de apă — își micșorează capacitatea de întindere. Dacă acest unguent este condiționat pentru un timp mai îndelungat, el trebuie conservat în tuburi.

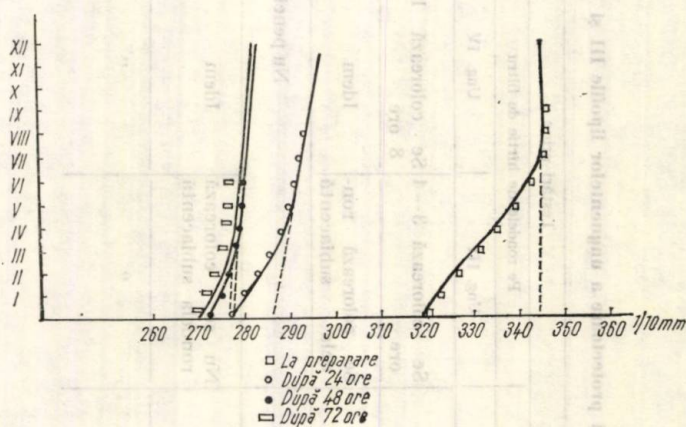


Fig. 1. — Curbele de consistență ale unguentului II.

Unguentul lipofil nr. IV, cu o bună toleranță cutanată și o bună barieră protectoare împotriva noxelor hidrofiele semnalate, își menține în timp caracterele structurale gelice, ceea ce-l face corespunzător și din acest punct de vedere.

Tabelul VI

Valorile extensometrice ale unguentului hidrofîl II

	Încărcătura							
	0	50	100	200	250	500	750	1 000
Unguentul la preparare (mm ²)	1 269	1 589	2 001	2 242	2 981	3 310	4 063	4 705
După 7 zile (mm ²)	1 516	1 661	1 809	2 182	2 289	2 640	2 826	3 215
După 3 luni (mm ²)	1 536	1 542	1 632	1 742	1 799	1 850	1 889	1 950

În tabelul VII și fig. 3 sînt redată valorile penetrometrice ale unguentului IV lipofil, pe baza cărora s-au trasat apoi curbele de consistență ale acestui unguent.

Alura curbelor penetrometrice demonstrează o consistență pronunțată de gel cu structură densă nemodificată semnificativ în timpul conservării, ceea ce demonstrează stabilitatea structural gelică a unguentului.

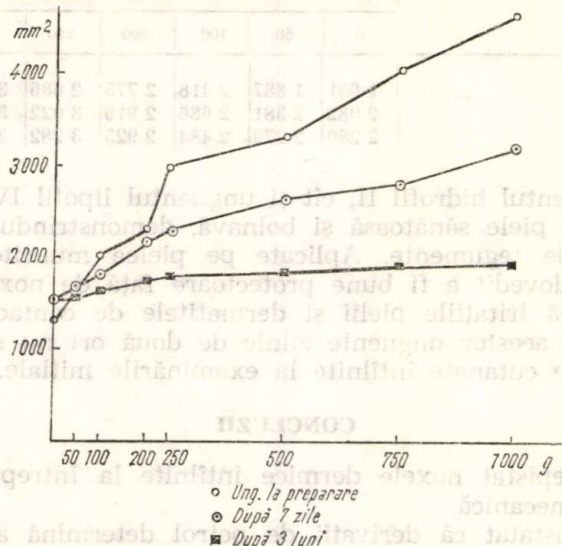


Fig. 2 — Curbele extensometrice ale unguentului II.

Tabelul VII

Valorile penetrometrice ale unguentului lipofil IV

	Numărul măsurătorilor									1/10 mm²
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	
La preparare	117	130	135	139	141	144	145	146	147	1/10 mm²
După 24 de ore	156	162	165	167	168	169	170	172	173	1/10 mm²
După 48 de ore	152	158	160	164	166	168	170	171	172	1/10 mm²
După 72 de ore	158	164	167	169	171	172	173	174	176	1/10 mm²

Valorile extensometrice redacte în tabelul VIII demonstrează de asemenea buna capacitate de întindere și etalare pe tegumente sub forma unui film protector care se opune pătrunderii noxelor hidrofiele.

Diferența suprafeței de extindere la o forță de apăsare de 1 000 g (5 024, 4 773, 4 501 mm²) față de forța de apăsare de 50 g (1 887, 2 381, 2 279 mm²) demonstrează buna capacitate de etalare a unguentului.

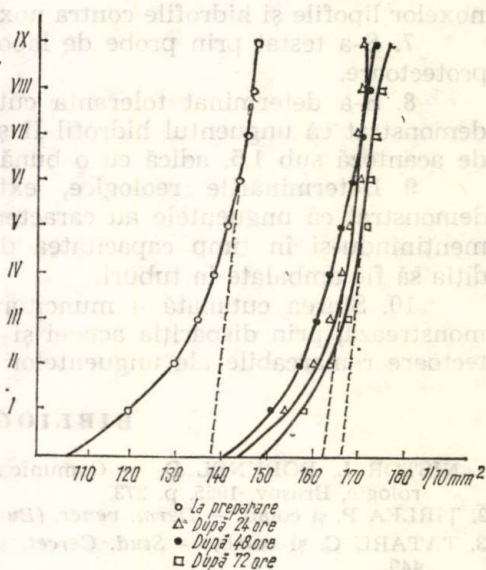


Fig. 3. — Curbele de consistență ale unguentului IV.

Valorile extensometrice ale unguentului lipofil IV

	Încărcătura							
	0	50	100	200	250	500	750	1 000
La preparare	1 651	1 887	2 418	2 775	2 686	3 527	4 899	5 024
După 7 zile	2 082	2 381	2 686	2 919	3 022	3 705	3 862	4 773
După 3 luni	2 280	2 279	2 484	2 925	3 282	3 584	3 905	4 501

Atît unguentul hidrofil II, cît și unguentul lipofil IV au fost verificate clinic pe piele sănătoasă și bolnavă, demonstrîndu-se că au fost bine tolerate de tegumente. Aplicate pe pielea muncitorilor luați în evidență s-au dovedit a fi bune protectoare față de noxele semnalate. S-a constatat că iritațiile pielii și dermatitele de contact au regresat, iar la folosirea acestor unguente zilnic de două ori nu s-au mai semnalat afecțiunile cutanate întîlnite la examinările inițiale.

CONCLUZII

1. S-au depistat noxele dermice întîlnite la întreprinderea „Sinterom“, Secția mecanică.

2. S-a constatat că derivații de petrol determină acneea de ulei și foliculite care degenerază datorită prezenței stafilococilor puși în evidență.

3. Soluțiile apoase alcaline, precum și hexaflorosilicatul de sodiu distrug stratul lipoproteic al tegumentelor.

4. S-au luat în evidență 42 de muncitori din Secția mecanică și 20 de muncitoare din Secția de sudare, care prezentau afecțiuni cutanate de contact cu noxele amintite.

5. S-au recoltat noxele dermice și, prin diverse teste de laborator, s-a stabilit natura bazelor de unguente nemiscibile cu noxele.

6. S-au elaborat o serie de unguente protectoare hidrofile contra noxelor lipofile și hidrofile contra noxelor hidrofile.

7. S-a testat prin probe de laborator acțiunea de barieră filmogenă protectoare.

8. S-a determinat toleranța cutanată prin test de acantoză și s-a demonstrat că unguentul hidrofil II și lipofil IV se situează la un factor de acantoză sub 1,5, adică cu o bună toleranță cutanată.

9. Determinările reologice, extensometrice și penetrometrice au demonstrat că unguentele au caractere structural gelice corespunzătoare, menținîndu-și în timp capacitatea de întindere și consistența, cu condiția să fie ambalate în tuburi.

10. Starea cutanată a muncitorilor care au folosit unguentele demonstrează, prin dispariția acneei și a iritațiilor semnalate, efectele protectoare remarcabile ale unguentelor studiate.

BIBLIOGRAFIE

1. NISTOR I., BORUNEL D. — Comunicare la Prima reuniune de dermato-venereologie, Brașov, 1955, p. 273.
2. ȚIRLEA P. și colab. — *Derm. vener. (Buc.)*, 1958, I, 47.
3. TATARU C. și colab. — *Stud. Cercet. șt. Acad. RPR, Filiala Cluj*, 1954, 5, 1—2, 449.

4. MERLESCU G. — *Derm. vener. (Buc.)*, 1958, 2, 145.
5. NEAGA V. — *Derm. vener. (Buc.)*, 1957, 4, 343.
6. CAPUȘAN I., STERN ANTONINA — *Derm. vener. (Buc.)*, 1960, 4, 371.
7. CAPUȘAN I. și colab. — *Derm. vener. (Buc.)*, 1960, 5, 441.
8. RUB-SAIDAC A. — Contribuții la studiul unguentelor de protecție asupra noxe-
lor dermice din unele industrii, teză de doctorat, I.M.F., Cluj, 1969.

Articol intrat în redacție la 8.VIII.1977.

Indicele de clasificare : 616.5—057—085.415.5/7

SUMMARY

A. Rub-Saidac, V. Filipaș, O. Bugnariu, Cornelia Pop, Persida Bălosu, M. Iancu —
PROTECTIVE DERMOPRODUCTS AGAINST CERTAIN CONTAMINANTS
ENCOUNTERED IN INDUSTRIAL MECHANICAL ENTERPRISES

In a section of a plant producing spark plugs the authors detected among the workers irritation of the skin on the exposed surfaces, „oil“ acnea and contact dermatitis produced by diesel oil and other petroleum derivatives. Bacteriological examination of cultures from the skin lesions revealed the presence of pathogens (staphylococci). This led the authors to prepare some protective dermoprotectants. Laboratory tests showed the deleterious material to be miscible with fatty bases and not miscible with hydrophil bases. Four protective hydrophil ointments were prepared and tested against the noxious material.

The capacity of the ointments to form a film was demonstrated. The stability of the structure of the products was followed up by rheological investigations, which showed that their rheological characteristics are maintained in time provided the tubes or packings are tightly closed.

Cutaneous tolerance was determined by the acanthosis test and clinically by the results obtained following their application on the workmen's skin.

The skin was no longer affected after application of the ointments twice a day.

РЕЗЮМЕ

A. Руб-Сайдак, В. Филипаши, О. Бугнариу, Корнелия Поп, Персиды Балосу, М. Янку —
ЗАЩИТНЫЕ ДЕРМОПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРОТИВ ВРЕД-
НОСТЕЙ, СУЩЕСТВУЮЩИХ В НЕКОТОРЫХ ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕД-
ПРИЯТИЯХ МЕХАНИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Авторы осуществили исследования по вопросу наличия кожных вредностей, отмеченных в цехе для производства искровых свечей, где они выявили случаи раздражения кожи, и на основании этих исследований, они разработали методы получения защитных дермопрепаратов. Было констатировано, что дизельное топливо и другие производные нефти вызывают раздражение кожи, а также контактные дерматиты. Было установлено, что главная картина представлена появлением «масляных» акне, локализованных на подвергающихся действию этих производных кожных территориях. При бактериологическом исследовании культур, полученных из кожных поражений, было установлено наличие патогенных возбудителей (стафилококки).

При помощи лабораторных тестирований было констатировано, что вредности легко впитывают жирные основания, а не впитывают эти основания при применении гидрофильных основ — и поэтому были приготовлены 4 рода гидрофильных защитных мазей, которые и были тестированы в отношении соответствующих вредностей.

Была доказана фильмогенная их способность и были предприняты реологические исследования для установления стабильности их гелевой структуры. Если мази фасуются в тюбики и в хорошо закрытых упаковках, они сохраняют свои реологические особенности во времени.

Была исследована кожная переносимость этих мазей при помощи акантозного тестирования, а клинические результаты позволили применить эту мазь для лечения кожных поражений у рабочих.

Было констатировано, что после использования защитных мазей 2 раза в день, не было отмечено появления встречавшихся раньше кожных поражений.

RECENZIE

GUIDE DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET RÉPERTOIRE DES MEDICAMENTS PAR CLASSES THÉRAPEUTIQUES (GHID AL INTERACȚIUNILOR MEDICAMENTOASE ȘI REPERTORIUL MEDICAMENTELOR PE CLASE TÉRAPEUTICE)

Maur Neuman

440 pag., 10 figuri, 19 tabele
Ed. S. A. Maloine, Paris, 1976

Lucrarea este împărțită în 5 capitole principale și anume :

- I. Generalități și studiul analitic al interacțiunilor medicamentoase.
- II. Metode de vizualizare directă a interacțiunilor medicamentoase.
- III. Repertoriul alfabetic al denumirilor comune și principiilor active folosite în terapie, cu trimitere la clasa sau clasele terapeutice de care aparțin ;
- IV. Repertoriul alfabetic al specialităților de pe piața franceză, cu trimitere la denumirea comună și la clasele terapeutice de care aparțin.

V. 141 clase terapeutice de medicamente de pe piața franceză clasate după criterii diferite (farmacologice, terapeutice, originea și compoziția chimică etc.). În fiecare clasă terapeutică, medicamentele sînt grupate pe subclase, după aceleași criterii. În felul acesta, se creează pentru fiecare medicament o cale de acces, fie plecînd de la denumirea comună sau de la cea chimică, fie plecînd de la numele specialității, atunci cînd acesta conține o singură componentă.

Lucrarea tratează problema asociațiilor medicamentoase, cu avantajele și dezavantajele lor, într-un moment în care este considerată a fi la ordinea zilei și anume cînd : pe piață apar produse din ce în ce mai active, deci din ce în ce mai agresive ; bolnavilor li se prescriu deodată mai multe medicamente ; farmacocinetica cunoaște o dezvoltare mare.

Că atare, ea își propune două scopuri practice :

- Expunerea rațională a problemei interacțiunilor medicamentoase.
- Prezentarea unei clasificări simple și logice a medicamentelor, care permite integrarea lor în diferite clase terapeutice, același medicament putînd prezenta mai multe acțiuni principale sau secundare. Acest fapt scoate în evidență efecte aditive sau care se scad la prescrierea simultană a mai multor produse.

V. Stănescu

Contribuții la studiul stabilității hormonilor steroizi prin cromatografie în strat subțire

Nota III. Cercetarea hormonilor progestativi

Petra Ban, Teodora Stanciu

Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

În lucrare se prezintă, pe baza cercetărilor cromatografice efectuate asupra hormonilor progestativi, concluzii importante privind legătura dintre structura chimică și comportarea cromatografică a acestora, precum și stabilitatea acestor hormoni, urmărită de noi pe o durată de 3 ani, rezultatele cercetărilor noastre fiind exacte și reproductibile.

Progesteronum Cromatografie

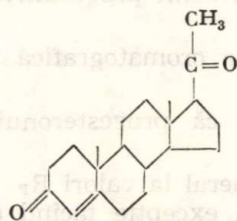
În lucrări anterioare am stabilit condițiile „standard“ de lucru, utilizând cromatografia în strat subțire, pe care am aplicat-o la hormonii androgeni și estrogeni.

Metoda prezintă avantajul că este exactă, reproductibilă, rapidă și ușor de executat în condițiile de lucru din laborator, pentru cercetarea hormonilor steroizi condiționați în diferite forme farmaceutice (1, 2, 6, 7).

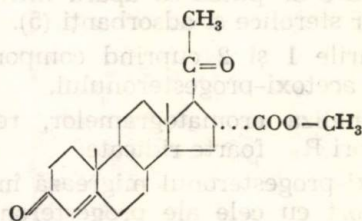
Hormonii progestativi au o largă aplicare în terapeutică, iar industria de medicamente îi livrează sub formă de soluții injectabile uleioase pe bază de progesteron și comprimate cu acetoxi-progesteron.

În scopul stabilirii unor procedee de identificare exacte și rapide și a urmăririi stabilității hormonilor progestativi în unele forme farmaceutice, am aplicat metoda de cromatografie în strat subțire, standardizată de noi, acestor forme farmaceutice.

Formule chimice



Progesteronul



Acetoxi-progesteronul

Structura chimică a progesteronului îi conferă următoarele caracteristici (3, 4) :

- scheletul de hidrocarbură policiclică (ciclopentan-perhidro-fenantren) îi conferă un caracter slab polar ;
- gruparea cetonică de la C₃ îi imprimă un caracter slab polar ;
- dubla legătură de la C₄₋₅ îi accentuează și ea caracterul slab polar, toate aceste caracteristici avînd drept consecință migrarea la valori R_F ridicate.

Esterificarea realizată în cazul acetoxi-progesteronului, după cum reiese din formulă, îi accentuează caracterul hidrofob, ceea ce explică slaba lui polaritate față de progesteron, făcîndu-l să migreze mai mult, așa încît valorile R_F sînt mai ridicate comparativ cu progesteronul. Sistemele de eluenți folosite în determinările experimentale sînt redată în tabelul I.

Revelatorul folosit este acidul sulfuric concentrat, cu un conținut de 0,10% vanilină.

În cazul spoturilor de progesteron se obține o colorație maron, iar în cazul spoturilor de acetoxi-progesteron se obține o colorație violacee.

Tabelul I

Sisteme de eluenți folosiți în determinările experimentale

Nr. crt.	Solvenții ce alcătuiesc sistemul respectiv	Progesteronul		Acetoxi-progesteronul
		1	2	3
1	Cloroform : acetat de etil	80 : 20	0,25	0,19
2	Cloroform : acetonă	90 : 10	0,59	0,13
3	Cloroform : acetonă	80 : 20	0,64	0,55
4	Ciclohexan ; cloroform ; acid acetic glacial	70 : 20 : 10	0,65	0,14
5	Clorură de metilen ; acetonă	80 : 20	0,69	0,14
6	Cloroform ; acid acetic glacial	90 : 10	0,69	0,81
7	Clorură de metilen ; acid acetic glacial	90 : 10	0,67	0,64
8	Clorură de metilen ; acetonă	25 : 5	0,66	0,87
9	Ciclohexan ; acetat de etil ; apă	25 : 75 : 1	0,75	—
10	Clorură de metilen ; acid acetic glacial ; acetonă ; ciclohexan ; cloroform	80 : 25 : 5 : 80 : 10	0,76	—
11	Izo-ectan (pur) metanol 99 %	50 : 50	—	0,60

Adsorbantul utilizat de noi este silicagelul G Merck, inert din punct de vedere chimic, ceea ce are ca rezultat absența eventualelor reacții secundare care ar putea să apară între hormonii progestativi din cauza structurii lor sterolice și adsorbanți (5).

Figurile 1 și 2 cuprind comportarea cromatografică a progesteronului și a acetoxi-progesteronului.

Din analiza cromatogramelor, reiese că progesteronul atinge la migrare valori R_F foarte ridicate.

Acetoxi-progesteronul migrează în general la valori R_F foarte scăzute în raport cu cele ale progesteronului, excepție făcînd eluenții VI, VIII, XI.

În partea a doua a lucrării am urmărit stabilitatea acestor hormoni timp de 3 ani. Cercetările cromatografice efectuate din 3 în 3 luni

ne-au demonstrat buna conservare a acestor hormoni timp de 3 ani, cit au fost urmăriti de noi, în formele farmaceutice menționate. Sporurile au fost identice cu cele obținute în soluțiile inițiale.

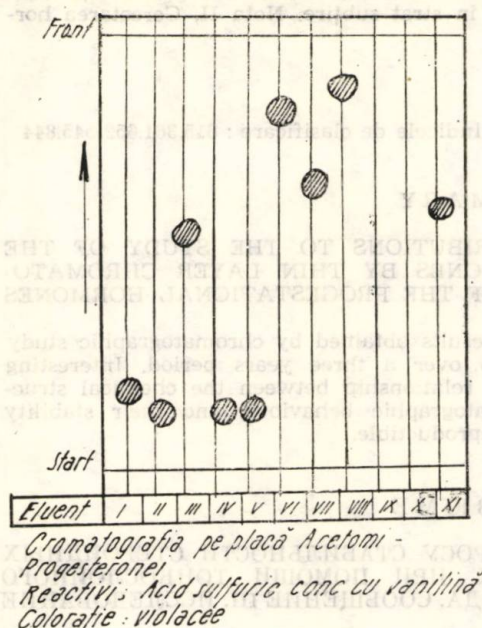


Fig. 1. — Cromatografia pe placă a Progesteronului. Reactiv: acid sulfuric concentrat cu vanilină. Colorație: maron.

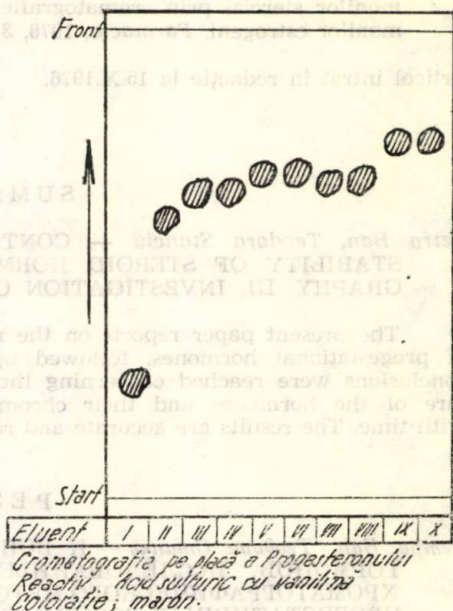


Fig. 2. — Cromatografia pe placă a Acetoxi-progesteronei. Reactiv: acid sulfuric concentrat cu vanilină. Colorație: violacee.

CONCLUZII

Cercetările efectuate au confirmat legătura dintre structura chimică și comportarea lor cromatografică.

Se stabilesc condiții exacte de lucru pentru cercetarea comportării cromatografice a hormonilor progestativi enumerați în lucrare și se redau, sub formă de tabele și fotografii, rezultatele exacte și reproductibile ale cercetărilor noastre, efectuate pe hormoni progestativi.

Pe baza cercetărilor cromatografice efectuate asupra hormonilor respectivi, pe o durată de 3 ani, am demonstrat stabilitatea acestora.

BIBLIOGRAFIE

1. BICAN-FISTER T. — Quantitative separation and estimation of steroids by thin-layer chromatography. Determination of progesterone and testosterone propionate in oil solutions, *J. Chromat.*, 1966, 22, 2, 465—468.
2. BOBBIT J. M. — Thin-layer chromatography. Reinholds et Comp., Chapman and Hall, London, 1963.
3. CAVINA G. — Quantitative separation of steroids in oil solutions by means of thin-layer chromatography, with continuous elution, *J. Chromat.*, 1966, 22, 1, 41—51.
4. CAVINA G. — Gel analysis of anabolic, androgenic, estrogenic, and progestational steroids, *J. Chromat.*, 1970, 47, 2, 186—194.

5. NEHER R. — Steroid chromatography. Ed. Elsevier, Amsterdam, 1964.
6. STANCIU TEODORA — Contribuții la studiul stabilității hormonilor steroizi prin cromatografie în strat subțire. Nota I. Cercetările hormonilor androgeni, *Farmacia*, 1976, 1.
7. BAN PETRA, STANCIU TEODORA — Contribuții la studiul stabilității hormonilor steroizi prin cromatografie în strat subțire. Nota II, Cercetarea hormonilor estrogeni, *Farmacia*, 1978, 3.

Articol intrat în redacție la 15.X.1976.

Indicele de clasificare : 615.361.652:545.844

SUMMARY

Petra Ban, Teodora Stanciu — CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF THE STABILITY OF STEROID HORMONES BY THIN LAYER CHROMATOGRAPHY. III. INVESTIGATION OF THE PROGESTATIONAL HORMONES

The present paper reports on the results obtained by chromatographic study of progestational hormones, followed up over a three years period. Interesting conclusions were reached concerning the relationship between the chemical structure of the hormones and their chromatographic behaviour, and their stability with time. The results are accurate and reproducible.

РЕЗЮМЕ

Петра Бан, Теодора Станчу — К ВОПРОСУ СТАБИЛЬНОСТИ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ, ИССЛЕДОВАННЫХ ПРИ ПОМОЩИ ТОНКОСЛОЙНОГО ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО МЕТОДА. СООБЩЕНИЕ III. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОГЕСТАТИВНЫХ ГОРМОНОВ

На основании результатов хроматографического исследования прогестативных гормонов, в статье формулируются важные выводы, касающиеся связи между химической структурой этих гормонов и их хроматографическим поведением, исследовалась также их стабильность, наблюдавшаяся авторами в течение 3 лет. Полученные результаты этих исследований оказались точными и воспроизводимыми.

BIBLIOGRAPHY

1. BIGAN-PISTER T. — Quantitative separation and estimation of steroids by thin-layer chromatography. Determination of progesterone and testosterone in biological fluids. *J. Chromat.* 1965, 23, 145-158.
2. BOBBIT J. M. — Thin layer chromatography. *Reichardt & Comp. Chapman and Hall*, London, 1963.
3. CAVINA G. — Quantitative separation of steroids in oil solutions by means of thin layer chromatography with continuous elution. *J. Chromat.* 1966, 12, 1-11.
4. CAVINA G. — On the stability of androgenic, estrogenic and progestational steroids. *J. Chromat.* 1970, 47, 188-191.

Influența formei farmaceutice asupra biodisponibilității fenobarbitalului la ciine

S. Leucuța, Lidia Popa, M. Arieșan, L. Popa, R. Pop, M. Kory, S. Toader

Facultatea de farmacie, Cluj-Napoca

REZUMAT

S-a evaluat eficiența absorbției fenobarbitalului la ciine din unele forme farmaceutice experimentale, administrate oral și rectal în doză unică de 200 mg, prin compararea constantelor vitezelor de absorbție și a mărimii biodisponibilității. S-a constatat o absorbție semnificativ superioară în cazul administrării orale (soluție, suspensie, comprimate) față de cea rectală (supozitoare cu excipient lipofil și hidrofili). Diferențele în absorbție între preparatele administrate pe aceeași cale de administrare au fost explicate prin diferențele existente în modul formulării.

Determinarea disponibilității in vitro (timp de dizolvare, timp de dezagregare) ajută la explicarea valorilor parametrilor biodisponibilității.

Valorile diferite ale constantelor de viteză a absorbției chiar la medicamente cu biodisponibilitate asemănătoare pot determina diferențe în efectul farmacodinamic, deoarece o viteză de absorbție mai redusă împiedică atingerea concentrației plasmatice eficiente.

Phenobarbitalum

Ciine

Forme medicamentoase

Forma farmaceutică poate avea o influență semnificativă asupra acțiunii biologice a substanței medicamentoase pe care o conține. Acest lucru depinde de capacitatea de cedare a substanței medicamentoase, care este determinată de modul formulării medicamentului. Cinetica procesului de eliberare a substanței medicamentoase din forma farmaceutică, influențată de factorii farmacotehnici și fiziologici, va determina în cele mai multe cazuri absorbția ulterioară a substanței active și prin urmare și biodisponibilitatea sa (1—5).

Acțiunea farmacodinamică a fenobarbitalului este legată de concentrația sa plasmatică (6). Caracteristicile relației doză-răspuns, precum și solubilitatea sa mică în apă, justifică cercetările pentru evaluarea biodisponibilității sale (7).

În lucrarea de față s-a efectuat evaluarea farmacocinetică a biodisponibilității fenobarbitalului din diferite forme farmaceutice, printr-un studiu încrucișat pe ciini. Fenobarbitalul s-a administrat oral (soluție, suspensie, comprimate) și pe cale rectală (supozitoare), în doză unică de 200 mg.

PARTEA EXPERIMENTALA

Formulările medicamentoase. Soluția apoasă de fenobarbital s-a obținut prin dizolvarea sării sale sodice în apă distilată. Suspensia medicamentoasă a fost preparată prin dispersarea fenobarbitalului în apă distilată, în concentrație de 4%, cu ajutorul metilcelulozei (1 500 cP), în concentrație de 0,5%. Comprimatele, conținând fiecare câte 100 mg fenobarbital, s-au obținut prin granulara pe cale umedă cu mucilag de gelatină 4% — a amestecului substanței active cu amidon de porumb 100 mg, glicocol 50 mg și Tween 80 5 mg, apoi uscarea granulelor și sortarea lor la mărimea de 0,25—0,40 mm, amestecarea cu talc-stearat de magneziu (9 : 1) în proporție de 2% față de cantitatea granulatului și în final comprimarea. Comprimarea s-a efectuat la o mașină cu un singur ponson, utilizând o presiune ridicată. Supozitoarele s-au preparat prin turnare în forme, a masei obținută prin dispersarea a 200 mg fenobarbital într-un gram de unt de cacao sau într-un excipient format din gelatină-glicerol-apă (2 : 10 : 4) (8).

Alegerea animalelor de experiență. S-au folosit patru ciini în greutate de 20 kg fiecare, care s-au examinat clinic o săptămână înaintea experimentului, fiind găsiți sănătoși. Nu li s-a administrat nici o altă medicație înainte cu o lună și nici pe durata experimentului. Animalele de experiență nu au fost alimentate 12 ore înaintea începerii experiențelor și 6 ore după administrarea dozei, pentru apă nefiind restricții. Fiecărui ciine i s-au administrat din toate formele farmaceutice cercetate, intervalul de timp între studiul fiecărei forme farmaceutice fiind de 2—3 săptămâni. Administrarea orală a formelor farmaceutice lichide s-a făcut în esofag cu ajutorul unei seringi, urmată de 25 ml apă. Comprimatele s-au introdus întregi, administrând apoi 25 ml apă. În seara dinaintea experimentului cu supozitoare, condițiile rectale s-au standardizat prin administrarea unui supozitor cu glicerol.

Schemele de prelevare a probelor de sînge. Prelevarea probelor de sînge s-a făcut din vena jugulară, iar recoltarea pe citrat trisodic după următoarea schemă : 0,5 ; 1 ; 2 ; 3 ; 4 ; 6 ; 8 ; 10 ; 12 și 24 de ore.

Determinarea concentrației de fenobarbital în sînge. Dezorea fenobarbitalului din probele de sînge s-a făcut conform unei metode descrise în literatură (9), după extragere cu clorofom, prin spectrofotometria diferențială în U.V.

Determinarea dezagregării formelor farmaceutice solide. Determinarea timpului de dezagregare a comprimatelor și a timpului de deformare a supozitoarelor s-a efectuat cu ajutorul unui dispozitiv Erweka ZT 2 în 1,5 l acid clorhidric 0,1 n la $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}$, la o oscilație verticală a coșului de 22 mm, în cazul comprimatelor, și utilizînd anexe speciale (saci de plastic cu 10 ml apă și 3 bile) pentru supozitoare.

Determinarea timpului de dizolvare a fenobarbitalului. Determinarea curbelor de dizolvare a fenobarbitalului în funcție de timp s-a efectuat în aceleași condiții în care s-a efectuat dezagregarea. Probele s-au prelevat la 5, 10, 15, 30, 45, 60 de minute, înlocuind cantitatea de solvent prelevată cu acid clorhidric 0,1 n. Probele s-au filtrat și s-au diluat cu soluție tampon borax cu $\text{pH} = 9,5$ în vederea dozării.

Dozarea fenobarbitalului din probele in vitro. Dozarea s-a făcut la un spectrofotometru VSU 2P Zeiss Jena la 257 nm față de soluția

tampon borax cu $\text{pH} = 9,5$. Din curbele de dizolvare s-a apreciat timpul necesar pentru ca 50% din fenobarbitalul din probă să se dizolve ($t_{50\%}$).

Calculul matematic s-a efectuat cu un calculator numeric Hewlett-Packard 9820 A, după o cinetică de ordinul întâi.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Curbele concentrațiilor sanguine ale fenobarbitalului în funcție de timp, după administrarea pe cale orală, sînt redată în fig. 1. Se constată că viteza de absorbție este relativ rapidă, concentrația maximă se atinge după aproximativ o oră. Valoarea maximă a concentrațiilor sanguine scade în ordinea: soluție > suspensie > comprimate, însă diferențele, mai ales între ultimele două forme farmaceutice, sînt foarte mici.

Curbele concentrațiilor sanguine ale fenobarbitalului după administrarea pe cale rectală sînt redată în fig. 2. În cazul supozitoarelor rectale, nivelurile sanguine ale fenobarbitalului sînt mult mai coborîte decît în cazul formelor farmaceutice orale. La supozitoarele cu excipient lipofil, valoarea maximă a concentrațiilor sanguine este superioară

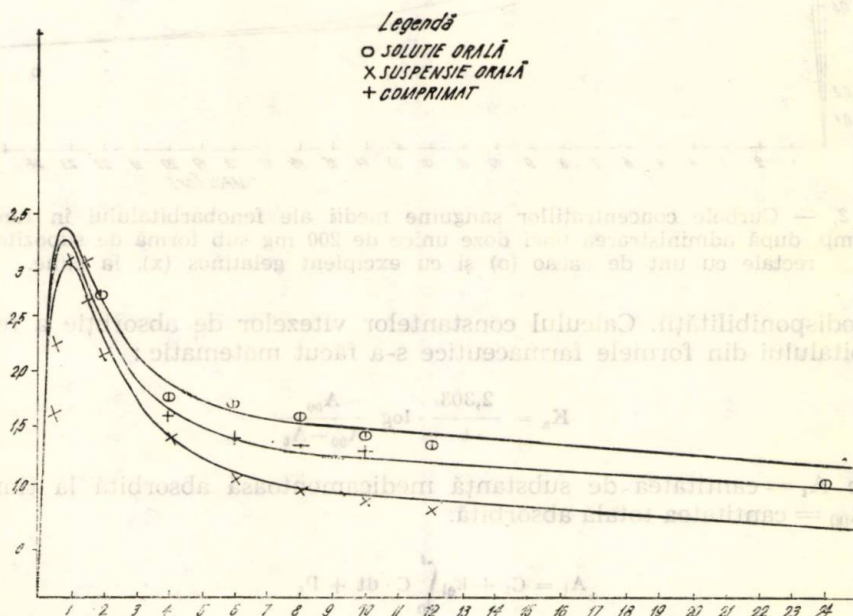


Fig. 1. — Curbele concentrațiilor sanguine medii în funcție de timp ale fenobarbitalului, după administrarea unei doze orale unice de 200 mg sub formă de soluție (○), suspensie (×) și comprimate (+), la ciine.

celelalte obținute cu supozitoarele cu excipient hidrofili, iar timpul pînă la atingerea maximului este mai mic.

Într-o lucrare anterioară s-a stabilit că după administrarea intravenoasă a fenobarbitalului, cinetica sa poate fi descrisă printr-o ecuație biexponențială proprie unui model farmacocinetic deschis bicompartimentat (10). Cu ajutorul constantelor farmacocinetice ale fenobarbitalului la ciine și al valorilor experimentale ale concentrațiilor sanguine

după administrarea orală și rectală, s-a calculat biodisponibilitatea fenobarbitalului din formele farmaceutice cercetate.

Eficiența absorbției fenobarbitalului din formele farmaceutice cercetate s-a făcut prin compararea constantelor vitezelor de absorbție și

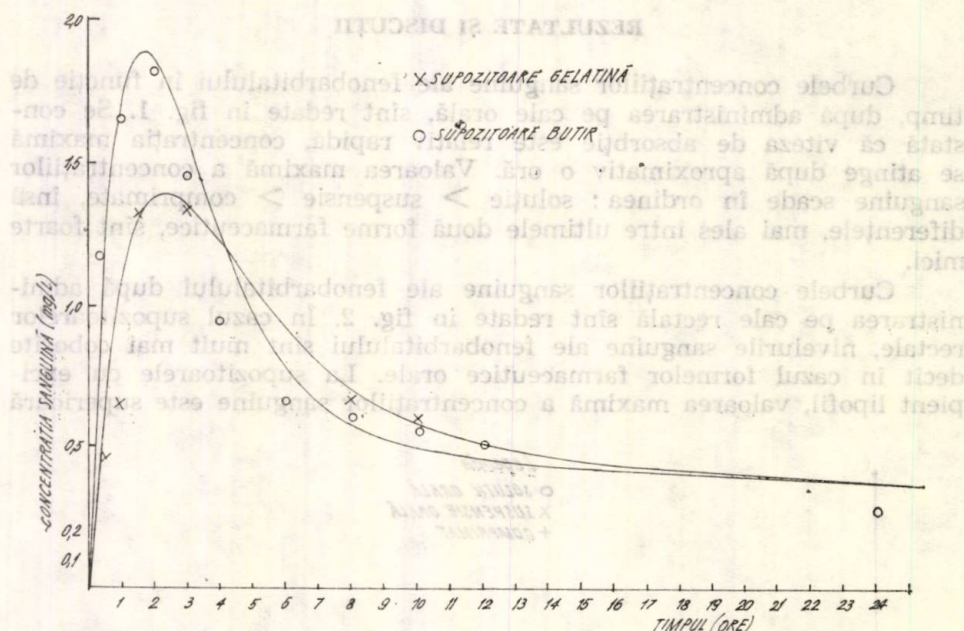


Fig. 2. — Curbele concentrațiilor sanguine medii ale fenobarbitalului în funcție de timp, după administrarea unei doze unice de 200 mg sub formă de supozitoare rectale cu unt de cacao (o) și cu excipient gelatinos (x), la ciine.

a biodisponibilității. Calculul constantelor vitezelor de absorbție a fenobarbitalului din formele farmaceutice s-a făcut matematic :

$$K_a = \frac{2,303}{t} \cdot \log \frac{A_{00}}{A_{00} - A_t}$$

unde A_t = cantitatea de substanță medicamentoasă absorbită la timpul t ; A_{00} = cantitatea totală absorbită.

$$A_t = C_t + k_{el} \int_0^t C \cdot dt + P_t$$

unde k_{el} = constanta vitezei de eliminare, de ordinul întâi ; C_t = concentrația plasmatică la timpul t în compartimentul central ; P = concentrația în compartimentul periferic. Valoarea lor se calculează cu ajutorul ecuațiilor proprii modelului farmacocinetic bicompartimentat (11).

În vederea calculării biodisponibilității s-a evaluat suprafața de sub curba concentrațiilor plasmatice în funcție de timp (SSC) (12).

$$SSC = \int_0^{\infty} C \cdot dt = \int_0^{24 \text{ ore}} C \cdot dt + \frac{C_{24 \text{ ore}}}{\beta}$$

$$A_{00} = k_{el} \cdot SSC$$

Biodisponibilitatea relativă a preparatelor cercetate s-a exprimat procentual față de cea a soluției apoase de fenobarbital luată ca etalon (100%).

$$\text{Biodisponibilitatea (\%)} = \frac{\text{SSC test}}{\text{SSC soluție}} \cdot 100 = \frac{A_{00} \text{ test}}{A_{00} \text{ soluție}} \cdot 100$$

Valorile constantelor vitezelor de absorbție și a biodisponibilității relative sînt redată în tabelul I. Se constată că biodisponibilitatea fenobarbitalului din formele farmaceutice orale a fost apropiată, dar superioară celei din formele farmaceutice rectale.

Diferențele în absorbție sînt determinate de modul formulării. Deși în cazul soluției apoase de fenobarbital sodic are loc o precipitare a fenobarbitalului în mediul acid, gradul avansat de dispersie și cel redus al polidispersiei determină o viteză de absorbție mare. În cazul comprimatelor atît prezența umectanților (gelatină, Tween 80), cît și a glicocolului care creează în jurul particulelor ce se dizolvă un pH superior mediului gastric, grăbesc viteza de dizolvare a fenobarbitalului. În cazul suspensiei, deși mărimea biodisponibilității este superioară celei din comprimate, viteza de absorbție este mai mică (particule mai mari și prezența metilcelulozei, care diminuează fenomenul) (13).

În cazul supozitoarelor, viteza de absorbție mai mare a fenobarbitalului, în special din cele cu excipient lipofil, este surprinzătoare; ea

Tabelul I

Valoarea parametrilor biofarmaceutici ai fenobarbitalului din formele farmaceutice administrate la eiine

Forma farmaceutică	Parametrul biofarmaceutic					
	In vivo				In vitro	
	$k_a (h^{-1})$	$SSC_2 (cm^2)$	A_{00}	BD(%)	$t_{dezagregare} (min.)$	$t_{dizolvare} 50\% (min.)$
Soluție	1,358	841	140	100	—	0,3
Suspensie	0,826	817	78	97	—	0,5
Comprimat	1,011	658	109	78	2,25	2,5
Supozitoare cu unt de cacao	0,467	271	45	32	2,5	60,0
Supozitoare cu masă gelatinoasă	0,389	283	45	34	45,0	7,5

s-ar putea explica prin deformarea mai rapidă. Coeficientul de repartiție ridicat în untul de cacao (14) determină o absorbție limitată. În cazul supozitoarelor cu excipient hidrofîl, mărimea absorbției este superioară supozitoarelor cu unt de cacao, dar timpul de deformare prelungit diminuează viteza procesului.

Valorile $T_{50}^{0/0}$ ale fenobarbitalului și ale timpului de dezagregare a formelor farmaceutice solide *in vitro* sînt utile în interpretarea datelor *in vivo* (tabelul I).

În decursul experimentului s-a constatat că sedarea se instalează mai rapid și are o durată mai mare după administrarea medicamentelor pe cale orală decît administrate rectal.

BIBLIOGRAFIE

1. SPEISER P. — *Pharma. Int.*, 1971, 3, 5.
2. BARR W. H. — *Drug inf. Bull.*, 1969, 3, 27.
3. PRESCOTT L. F., NIMMO J. — *Acta pharmacol. (Kbl.)*, 1971, 29, suppl 3, 288.
4. RITSCHER W. A. — *Angewandte Biopharmazie*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft MBH, Stuttgart, 1973.
5. LACHMAN L., ROEMER C. W. — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1972, NS 12, 215.
6. KUTT H. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1974, 16, 243.
7. O.M.S. — *Série de rapports techniques*, 1974, nr. 536.
8. * * * — *Farmacopeea română* ed. a IX-a, București, 1976.
9. SUNSHINE I. — *Manual of analytical toxicology*, Chemical Rubber Co., Cleveland, Ohio, 1971.
10. LEUCUȚA S., POP R. — *Farmacocinetica fenobarbitalului la ciine și om, Clujul med.* (sub tipar).
11. LOO J., RIEGELMAN S. — *J. pharm. Sci.*, 1968, 57, 918.
12. PLA DELFINA J., A DEL POZO O. — *Mancal de iniciación a la biofarmacia*, Ed. Romargraf, Barcelona, 1974.
13. LEUCUȚA S., KORY M. — *Clujul med.*, 1972, 45, 539.
14. PONOMAREFF-BAUMANN M., SOLIVA M., SPEISER P. — *Pharm. Acta Helv.*, 1968, 43, 158.

Articol intrat în redacție la 26.XI.1977

Indicele de clasificare : 615.782.543.3—014.1—092.259

SUMMARY

S. Leucuța, Lidia Popa, M. Arieșan, L. Popa, R. Pop, M. Kory, S. Toader — THE INFLUENCE OF THE PHARMACEUTICAL FORM ON PHENOBARBITAL BIOAVAILABILITY IN THE DOG

A study was carried out on the efficiency of phenobarbital absorption in the dog, using several experimental pharmaceutical forms, administered by oral or rectal route in a single 200 mg dose and determining the absorption rate constants and bioavailability. Absorption was significantly higher in oral (solution, suspension, tablets) than in rectal administration (suppositories with lipophil and hydrophil excipient). The differences in absorption between the products administered by the same route was explained by the different formulas used.

Determination of availability *in vitro* (dissolving time, disaggregation time) helped to explain the values of the bioavailability parameters.

Different values of the absorption rate constants even with drugs with a similar bioavailability may produce differences in the pharmacodynamic effect, since a reduced absorption rate prevent the attaining of an efficient plasma concentration.

РЕЗЮМЕ

С. Леуцуца, Лидия Попа, М. Ариешан, Л. Попа, М. Кори, С. Тоадер — ВЛИЯНИЕ АПТЕЧНОЙ ФОРМЫ НА БИОИЗЛИШЕК ФЕНОБАРБИТАЛА У СОБАКИ

Авторы оценивали действенность всасывания фенобарбитала у собаки в некоторых экспериментальных аптечных формах препаратов, введенных перорально и ректально в разовой дозе 200 мг — путем сравнения констант скорости всасывания и коэффициента биологических излишков. Было констатировано значительно более выраженное всасывание при пероральном введенных — растворы, взвеси, таблетки — по сравнению с ректальным введением — суппозитории, содержащих липофильные или гидрофильные вещества. Различное всасывание введенных этим путем препаратов авторы объясняют различиями, существующими в некоторых рецептах.

Определение излишков *in vitro* — период растворения и период разложения оказало помощь при объяснении оценки параметров биологических излишков.

Различные значения констант скорости рассасывания даже в отношении сходных биологических излишков могут обуславливать различия с фармакодинамической точки зрения, так как сниженная скорость рассасывания препятствует достигнуть действенной плазматической концентрации.

Contribuții privind aplicațiile cromatografiei în strat subțire în domeniul unor derivați fenotiazinici Nota IV. Principii în vederea alegerii condițiilor de lucru

Ștefania Enache, R. Vasiliev, T. Constantinescu

Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice și
Centrul de chimie fizică, București

În lucrări anterioare (1) am arătat cum poate fi cuplată cromatografia în strat subțire (C.S.S.) cu diferite reacții *in situ* și/sau cu analizele în U.V. în vederea identificării mult mai riguroase a unui număr cât mai mare de medicamente fenotiazinice. În general însă, indiferent de procedeul aplicat, identificarea compușilor implică în ultimă instanță comparări ale valorilor R_f și ale comportării la detectarea cu diferite standarde. Rezultă că, pentru extinderea C.S.S. în domeniul compușilor fenotiazinici, trebuie cunoscută în primul rînd comportarea acestora în contextul fază mobilă (D) — compus (C) — fază staționară (S). În al doilea rînd, dintr-un număr destul de mare al posibilităților de detectare trebuie ales acel procedeu care să ofere pe cît posibil o selectivitate și sensibilitate. Din corelarea acestor două aspecte generale reiese de fapt specificitatea condițiilor de lucru aplicate în vederea identificării compușilor prin C.S.S.

În lucrarea de față vor fi tratate în acest scop unele din principiile ce pot sta la baza alegerii condițiilor de lucru, în vederea aplicării C.S.S. în domeniul medicamentelor fenotiazinice.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Compușii VI — IX, — XIV — XIX (tabelul I), utilizați și în experimentările anterioare (2), s-au obținut prin sinteză.

Compușii X—XIII (tabelul I) au fost obținuți prin hidroliza *in situ* a compușilor XX—XVIII, în condițiile de lucru descrise (1).

Compușii V, XX — XXIX ca și XXIX a-c- (tabelul II) provin de la diferite firme producătoare.

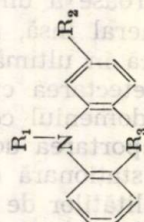
Sulfoxizii corespunzători compușilor XX — XXVIII au fost obținuți prin sinteză în condițiile de lucru descrise (1).

Condițiile de lucru C.S.S. au fost :

Fază staționară (S) : a) silicagel G (Merck) aactivat ~ 1 oră la ~ 110°C (1) ; b) Al_2O_3 G (Merck) activat ~ 1 oră la ~ 110°C ;

Tabelul I

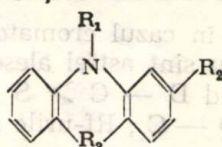
Rezultate experimentale privind comportarea cromatografică a unor fenotiazine de tip II (fig. 1) în contextul D-C-S



Nr. comp.	R ₁	R ₂	R ₃	Rf × 100 *											Al ₂ O ₃		
				Silicagel													
				D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅	D ₆	D ₇	D ₈	D ₉	D ₁₀	D ₁₁	D ₃	D ₅	
V	H	H	S	0	12	31	40	52	56	62	73	17	68,5	94	42	56	
VI	H	H	SO	0	0	0	—	0	0	—	—	—	—	19	—	—	—
VII	H	H	SO ₂	0	0	0	—	0	0	—	—	—	—	25	—	—	—
VIII IX	3-fenotiazona 3-hidroxi fenotiazina			0	0	0	0	0	0	3,5	4,5	0	47	—	—	—	—
				0	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
X	H	CF ₃	S	10	25	54	68	75	77	82	87	28	—	97	66	76	
XI	H	Cl	S	7	19	43	57	64	71	75	84	24	—	96	55	70	
XII	H	SCH ₃	S	0	4	16	30	44	49	56	72	7	—	94	34	54	
XIII	H	OCH ₃	S	0	0	5,5	15	23	28	37	54	0	—	91	23	40	
XIV XV XVI XVII	CH ₃ CH ₃ CH ₃ COC ₂ H ₅	H H H COC ₂ H ₅	S	26	50	80,5	76	84	85	87	90	60	—	—	—	—	
			SO	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
			SO ₂	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
				0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
XVIII	COC ₂ H ₅	S	0	4	6	—	—	—	—	—	—	0	71,5	—	—	—	
XVIII	COC ₂ H ₅	SO	0	0	0	—	—	—	—	—	—	—	36	—	—	—	
XIX	COC ₂ H ₅	SO ₂	0	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	46	—	—	

* Condițiile de lucru au fost menționate la partea experimentală.

Rezultate experimentale privind comportarea cromatografică a unor medicamente
fenotiazinice și derivați ai acestora în contextul D—C—S



	R ₁	R ₂	R ₃	pK _D [*]	Rf D ₁₂	100 D ₁₁
XX	CH ₂ —CH(CH ₃)—N(CH ₃) ₂	H	S	4,90	43	67
XX _a	„	H	SO	—	7,5	30
XXI	(CH ₂) ₃ —N(CH ₃) ₂	Cl	S	4,78	50	77
XXI _a	„	Cl	SO	—	7	34
XXII	CO—(CH ₂) ₂ —N(C ₂ H ₅) ₂	Cl	S	—	80	81
XXII _a	„	Cl	SO	—	7,5	72
XXIII	(CH ₂) ₃ —NN—CH ₃	Cl	S	6,46	34	59
XXIII _a	„	Cl	80	10,40	—	—
XXIV	(CH ₂) ₃ —N(CH ₃) ₂	CF ₃	S	4,59	50	66
XXIV _a	„	CF ₃	SO	—	10	42
XXV	(CH ₂) ₃ —NN—CH ₃	CF ₃	S	5,60	38	55
XXV _a	„	CF ₃	S	10,10	—	—
XXVI	(CH ₂) ₃ —NN—(CH ₂) ₂ OCOC ₂ H ₅	CF ₃	S	—	86	94
XXVI _a	„	CF ₃	SO	—	7,5	25
XXVII	(CH ₂) ₃ —CH(CH ₃)—N(CH ₃) ₂	OCH ₃	S	4,85	52	87
XXVII _a	„	OCH ₃	SO	—	10	43
XXVIII	(CH ₂) ₂ —NN—CH ₃	SCH ₃	S	4,84	40	70
XXVIII _a	„	SCH ₃	SO	—	6	22
XXIX	(CH ₂) ₃ —NN—CH ₃	SC ₂ H ₅	S	—	34	62
XXIX _a	„	SC ₂ H ₅	SO	—	—	30
XXIX _b	„	SOC ₂ H ₅	S	—	—	32
XIX _c	„	SOC ₂ H ₅	SO	—	—	12

* Chatten, L.G. și Harris, L.E. — *Anal. Chem.*, 1962, 34, 1 495.

Fază mobilă (D); a) amestec eter de petrol (30—60°) — toluen în diferite proporții (v/v), după cum urmează: D₁ = 10 : 0; D₂ = 9 : 1; D₃ = 7 : 3 (2); D₄ = 6 : 4; D₅ = 5 : 5 (1); D₆ = 3 : 7; D₇ = 2 : 8; D₈ = 0 : 10; b) D₉ = eter de petrol (30—60°) — cloroform, 9 : 1 (v/v); c) D₁₀ = eter de petrol (30—60°) — toluen — acetonă — metanol, 5 : 3,5; 1 : 0,5 (v/v) (2); d) D₁₁ = benzen — acetonă — alcool etilic — amoniac 25⁰/₀, 5:4:0,5 (v/v); e) D₁₂ = n — heptan — benzen — acetonă — metanol, 2 : 4 : 3 : 1 v/v (1); f) D₁₃ = benzen — cloroform — metanol — acid acetic glacial, 5 : 3,5 : 1 : 0,5 v/v (1); D₁₄ = D₁₃ în proporțiile : 4,5 : 2 : 3 : 0,5 v/v (1).

Developările s-au făcut ascendent unidimensional, după cum urmează: în atmosferă nesaturată pentru D₁—D₁₀, D₁₂—D₁₄ și în atmosferă saturată cu vaporii developantului pentru D₁₁.

Detectarea s-a realizat prin pulverizare cu o soluție hidroalcoolică de H₂SO₄ (10 ml H₂SO₄ concentrat + 10 ml H₂O + 20 ml alcool etilic) (1).

1. ALEGEREA CONDIȚIILOR C.S.S. DE LUCRU ÎN CONTEXTUL D—C—S

În general, se știe că, în cazul cromatografiei de adsorbție sau de repartitie, condițiile de lucru sînt astfel alese încît interacția $S - C > D - C$. În caz contrar, cînd $D - C > S - C$, Rf-urile ≈ 1 . Pe de altă parte, cînd $S - C \gg D - C$, Rf-urile sînt foarte mici și, în unele cazuri, au chiar valoarea zero.

Interacțiunile $S - C$ și $D - C$ sînt condiționate, desigur de natura celor trei componente ale sistemului $D - C - S$. Fără a intra în detaliile acestor aspecte ce se găsesc sistematizate și detaliate în diferite tratate (3, 4), putem spune că, în general, cunoscînd numai două din aceste componente (S și C), cel de al treilea (D) se poate alege de așa manieră încît să rezolve separarea. De fapt așa se și procedează curent în practică. Pe de altă parte, una din aceste componente ale sistemului, și anume — C —, are un rol hotărîtor în alegerea celorlalte două (D și S), de unde rezultă că o cunoaștere măcar sumară a compoziției și a structurii sale chimice este hotărîtoare. În fine, există și posibilitatea ca, invers, cunoscînd natura lui D și S să se obțină informații în ceea ce ar reprezenta C . În acest caz, desigur, că trebuie variate una sau ambele componente D și S , solicitînd din partea experimentatorului o practică cromatografică îndelungată.

În situația compușilor fenotiazinici, problema naturii lui C este parțial rezolvată. Aceasta deoarece se știe de la început că toți au nucleul fenotiazinic, lipsind sau existînd alte grupări sau radicali, care pot contribui însă — într-o măsură mai mare sau mai mică, în funcție de natura lor — la interacții cu D și S . În acest sens trebuie să menționăm în primul rînd două aspecte generale (fig. 1): a) medicamentele fenotiazinice sînt săruri ale HCl sau ale unor acizi organici cu o serie de baze fenotiazinice (III) provenite în general prin N — alchilaminarea unor fenotiazine substituite sau nesubstituite (II) în alte poziții (5 — 9); b) o serie de derivați ai bazelor fenotiazinice importanți din punct de vedere practic (IV) provin fie din oxidarea nucleului fenotiazinic (de exemplu sulfoxizii, sulfonele, derivații hidroxi etc.; 9—13), fie din transformări survenite la radicalul substituit în poziția 10 (la azot) și anume în special la gruparea amină (rezultînd de exemplu N — oxizii și norderivații ce sînt produși de dezalchilare; 9—13). În fig. 1 prezentăm schematizat cele menționate mai sus.

Experimentările efectuate au arătat că faza staționară (S) cea mai adecvată în vederea analizei compușilor fenotiazinici este silicagelul activat, utilizat în vederea separărilor după principiile cromatografiei de adsorbție (3, 4).

O primă observație privind comportarea medicamentelor fenotiazinice se referă la aceea că, în cazul în care $S =$ silicagelul, compușii se deplasează numai sub formă de baze libere, respectiv că Rf baze fenotiazinice $>$ Rf acizi organici, de unde reiese că interacțiile $S -$ acizi $>$ interacții $S -$ baze (1). Această concluzie evidențiază faptul că, în condițiile C.S.S. bine alese, pot fi identificați pe această cale atît acizi organici, cît și bazele fenotiazinice (1).

În ceea ce privește acizii organici, aceștia se vor separa, desigur, în funcție de compoziția și structura lor chimică, dacă condițiile C.S.S. sînt judicios alese (1).

Probleme mult mai complicate de separare ridică bazele fenotiazinice (de tip III sau IV; figura 1), dar și ceilalți derivați fenotiazinici (de tip II, fig. 1).

În acest sens, cercetările sistematice au condus la concluzia generală că nucleul fenotiazinic se fixează de suprafața acidă a silicagelului

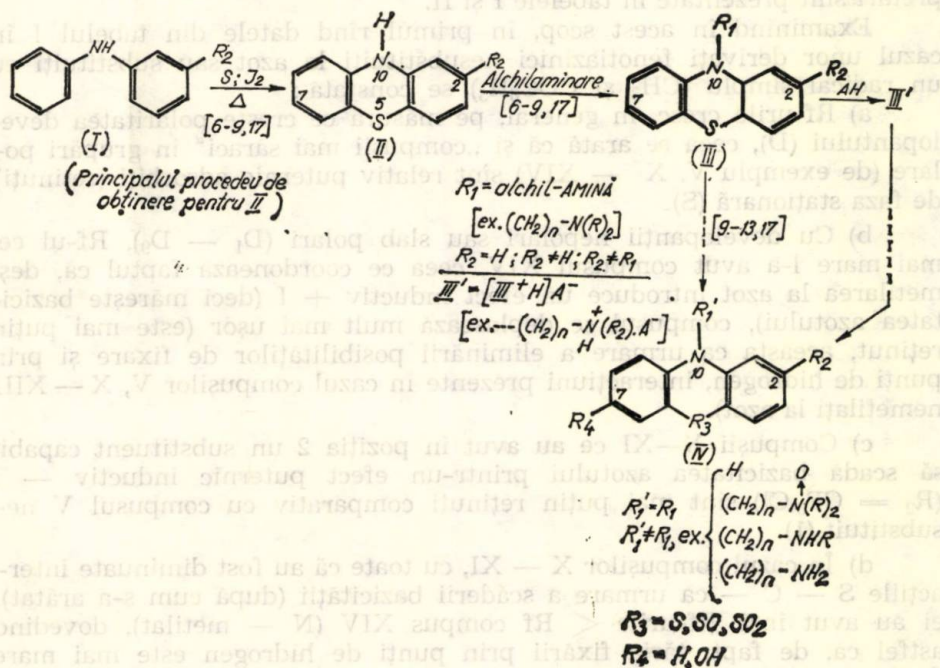


Fig. 1

(aciditate Brönsted), care are și posibilități sporite de legare și prin punți de hidrogen (4) după modelul redat în fig. 2.

Cunoscând structura chimică a acestor compuși, interacțiunile S-C vor fi condiționate în general de diversele posibilități și respectiv disponibilități ale lui C de a se fixa de S, după principiile fundamentale ale cromatografiei de adsorbție (4).

Astfel, tăria interacțiunilor va fi condiționată în special de natura substituenților prezenți pe nucleu, deoarece: legătura prin electronii π ai nucleelor aromate este slabă; legătura prin electronii neparticipanți de la sulf și de la azot este relativ puternică; legătura prin substituenții $R_1 - R_4$ în funcție de natura acestora este puternică; substituenții R_2 (și R_4) în funcție de natura lor și de poziția pe nucleul fenotiazinic pot contribui fie prin interacțiuni suplimentare (cazul prezenței electronilor neparticipanți, a grupărilor — OH etc.), fie prin efecte inductive și de conjugare, slăbind sau întărind interacțiunile atât prin electronii neparticipanți de la azot și sulf, cât și chiar prin cei π ai nucleelor aromatice.

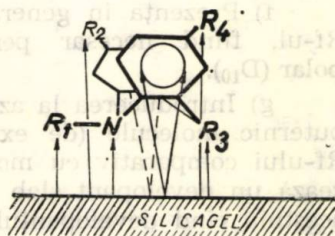


Fig. 2

Aceste concluzii generale au reieșit din experimentările întreprinse cu diferiți derivați fenotiazinici, folosind: S = silicagelul activat și, comparativ, Al_2O_3 activat; P = solvenți singuri sau în amestecuri ce realizează developanți neutri, cu diferite grade de polaritate, developanți acizi sau alcalini. O parte din rezultatele obținute utile acestor interpretări sînt prezentate în tabelele I și II.

Examinînd în acest scop, în primul rînd datele din tabelul I în cazul unor derivați fenotiazinici nesubstituiți la azot sau substituiți cu un radical simplu (CH_3 și COC_6H_5) se constată:

a) Rf-urile cresc, în general, pe măsură ce crește polaritatea developantului (D), ceea ce arată că și „compuşii mai săraci” în grupări polare (de exemplu V, X — XIV) sînt relativ puternic adsorbiți (reținuți) de faza staționară (S).

b) Cu developanții nepolari sau slab polari (D_1 — D_9), Rf-ul cel mai mare l-a avut compusul XIV, ceea ce coordonează faptul că, deși metilarea la azot introduce un efect inductiv + I (decî mărește bazicitatea azotului), compusul se deplasează mult mai ușor (este mai puțin reținut, aceasta ca urmare a eliminării posibilităților de fixare și prin punți de hidrogen, interacțiuni prezente în cazul compușilor V, X — XIII nemetilați la azot).

c) Compușii X—XI ce au avut în poziția 2 un substituent capabil să scadă bazicitatea azotului printr-un efect puternic inductiv — I ($R_2 = \text{CF}_3, \text{Cl}$) sînt mai puțin reținuți comparativ cu compusul V nesubstituit (1).

d) În cazul compușilor X — XI, cu toate că au fost diminuate interacțiile S — C — ca urmare a scăderii bazicității (după cum s-a arătat), ei au avut însă Rf-urile < Rf compus XIV (N — metilat), dovedind astfel că, de fapt, tăria fixării prin punți de hidrogen este mai mare decît cea ca urmare a bazicității conferite de azot (bazicitate care de fapt este și așa scăzută, chiar și în cazul fenotiazinei, ca urmare, a conjugării electronilor neparticipanți de la azot cu cei π ; 14).

e) În cazul compușilor XII—XIII, prezența în poziția 2 a unui substituent cu un efect — I slab ($R_2 = \text{SCH}_3, \text{OCH}_3$) nu poate diminua interacțiile sporite introduse ca urmare a prezenței grupărilor (SCH_3 și OCH_3) ce au electroni neparticipanți care facilitează noi legături cu S.

f) Prezența în general a grupărilor SO și SO_2 scade considerabil Rf-ul, fiind necesar pentru deplasarea compușilor un developant polar (D_{10}).

g) Introducerea la azot a unei grupări capabile să fixeze mult mai puternic molecule (de exemplu compusul XVII) conduce la scăderea Rf-ului comparativ cu molecula nesubstituită (V), atunci cînd se utilizează un developant slab polar (de exemplu D_1, D_2), și la o creștere a acestuia cînd developantul este polar (D_{10}) (în cazul compusului XVII, gruparea COC_6H_5 contribuie la fixare atît prin $> \text{CO}$, cît și prin C_6H_5 comparativ cu V).

h) Compușii ce au grupările SO și SO_2 și care sînt și derivalizați la azot au Rf-urile > Rf-uri analoge nesubstituite la azot (de exemplu compușii XVIII — XIX comparativ cu VI — VII), ceea ce dovedește din nou că interacțiile prin punți de hidrogen sînt puternice.

a) Rf comp. SO_2 > comp. SO, ceea ce dovedește că gruparea SO este mai polară decît gruparea SO_2 (15).

j) Compușii ce au gruparea $> \text{CO}$ sînt mult mai puțin reținuți decît analogii lor ce conțin $-\text{OH}$ (compușii VIII și IX), ca urmare a posibilităților sporite de legare a acelor din urmă (în special prin punți de hidrogen).

k) Rf-urile compușilor pe Al_2O_3 sînt mai mari ca urmare a faptului că această suprafață are o aciditate în special de tip Lewis și posibilități mai reduse de a fixa și prin punți de hidrogen (comparativ cu silicagelul).

În cazul în care substituentul de la azot (R_1) este un rest lung alifatic terminat cu o amină (situația medicamentelor fenotiazinice), sînt necesare condiții mult mai „severe” de dezvoltare (de exemplu cu D_{11} sau D_{12} ; tabelul II).

Acest lucru dovedește de la bun început interacțiunile puternice cu faza staționară (S), cu toate că nucleul fenotiazinic nu s-a schimbat, comparativ cu situațiile discutate mai sus (tabelul I), decît prin radicalul R_1 .

Rezultă că numai acest radical (R_1) determină de fapt această comportare, prin natura lui. Pe de altă parte, o primă observație evidențiază că între valorile R_f și constantele de bazicitate ($p \text{ Kb}$) ale compușilor nu există o corelare (R_f -ul nu scade pe măsură ce acestea cresc; tabelul II) (1).

Observația de mai sus conduce la concluzia că, în primul rînd, R_f -ul ce a fost condiționat de acest radical R_1 și nu de bazicitatea compușilor scade sau crește în funcție de existența a doi azoți (două posibilități de fixare ale S, cazul compușilor XXIII, XXV și XXIX, ce conțin nucleul piperazinic) sau numai a unuia (o singură posibilitate de fixare, cazul restului de compuși) (1).

Pe de altă parte, chiar și în prezența nucleului piperazinic, existența și a unui lanț lung hidrofob ridică considerabil valoarea R_f , probabil ca urmare a unei interacții mai pronunțate cu faza mobilă (D) (cazul XXVI). Substituenții R_2 care au jucat un rol însemnat — după cum am arătat — în situația aceluiași molecule nesubstituite la azot — compușii V, X—XIII (tabelul I), în cazul de față compușii XX—XXIX (tabelul II) — nu intervin practic. Efectul lor discutat anterior este deci mult mai mic pentru a-l putea influența pe cel al lui R_1 , în condițiile de lucru adecvate separării protdușilor XX—XXIX (N — substituiți, tabelul II). Acest lucru s-a evidențiat prin aceea că, în aceleași condiții de lucru (developant D_{11}), Rf-urile compușilor, V, X—XIII sînt aproximativ egale cu unu (tabelul I).

Sulfoxizii corespunzători compușilor XX—XXIX au Rf-urile mult mai mici decît sulfurile de la care au provenit (tabelul II), dovedind deci interacții mai puternice cu S (1).

Toate aceste discuții referitoare la rezultatele experimentale privind contribuția la interacțiile cu S a grupărilor funcționale și/sau a radicalilor substituiți pe nucleul fenotiazinic sînt în concordanță de altfel cu calculele privind adsorbția compușilor în funcție de energiile lor de adsorbție (4). Acest lucru argumentează, astfel, pe baze teoretice rezultatele noastre experimentale, precum și faptul că teoria și observațiile lui Snyder (4) pot fi extinse și în cazul moleculelor mai complicate.

Concluziile privind posibilitățile de fixare (interacție) cu faza staționară (S), rezumate în fig. 2, au condus la elaborarea unui „model al

Tabelul III

Date practice privind utilizarea C.S.S. în domeniul medicamentelor fenotiazinice

Clasa de compuși ce se determină		Condiții C.S.S. de lucru pe silicagel activat (vezi pct. 1)			Domeniul de aplicații
		Tehnica de lucru ce se poate aplica	Develoapanți	Detectare	
Acizi organici (1)	maleic fumaric malic	Analiza C.S.S. directă (1)	D ₁₃ sau D ₁₄	KMnO ₄	— Identificări — Control de puritate pentru sărurile fenotiazinice
Baze fenotiazinice (1)	Prođuși de tipul III, IV (descriși în figura 1 și tabelul II)	— Analiză C.S.S. directă — Reacții <i>in situ</i> combinate cu C.S.S. (1)	D ₁₁ sau D ₁₂ D ₅ , D ₁₁ sau D ₁₂	H ₂ SO ₄	— Identificări — Puritate — Controlul sintezei fenotiazinelor
Alți compuși fenotiazinici (1)	Prođuși de tipul II (descriși în fig. 1 și/sau tabelul I)	— Analiză C.S.S. directă (1, 2)	De la caz la caz : D ₃ , D ₅ , D ₁₀	H ₂ SO ₄	— Identificări — Puritate — Controlul sintezei fenotiazinelor
Alți compuși	Prođuși de tipul I (descriși în fig. 1)	— Analiză C.S.S. directă (1, 2)	De la caz la caz : D ₃ , D ₅ , D ₁₀	Valori de iod : H ₂ SO ₄	— Identificări — Puritate — Controlul sintezei fenotiazinelor

separărilor" (fig. 3), în care de data aceasta am luat în considerație și interacțiunile cu faza mobilă (D). Această condiție este de fapt absolut necesară în vederea realizării separărilor, cînd, de altfel, trebuie realizat contextul D — C — S.

Un compus fenotiazinic B de tipul descris în fig. 3 în anumite condiții C.S.S. va avea un anumit Rf. Dacă aceste condiții sînt bine alese, în zona cu Rf-uri $> Rf_B$ se vor situa toți derivații lui B, cu condiția ca noile grupări prezente să le confere adsorbției mai slabe (de exemplu derivații pentru $R_1 = H$, adică compuși de tip II, din fig. 1; sau cei pentru oare $R_1 = \text{alchil}$). În zona cu Rf-uri $< Rf_B$ se vor găsi derivații lui B, care, prin noile grupări, asigură o interacție puternică cu S (adică derivații de tip III, IV, fig. 1).

În ceea ce privește condițiile de lucru adecvate acestor separări, rezultă că ele se vor alege de la caz la caz, în contextul D — C — S mai sus menționat și discutat. În acest sens, în tabelul III se găsesc sistematizate o serie de indicații practice de lucru verificate de noi experimental în lucrările efectuate.

După cum se poate observa, în funcție de C respectiv, deci de scopul urmărit, C.S.S. poate fi extinsă în vederea determinării unui număr mare de compuși fenotiazinici, interesînd domenii foarte diferite (controlul de calitate al medicamentelor, sinteza acestor compuși, farmacologie, toxicologie etc.), Aceasta deoarece poate acoperi practic tipurile I—IV de compuși menționați în fig. 1.

2. ALEGEREA PROCEDEULUI PENTRU DETECTARE

Pentru detectarea compușilor ce conțin nucleul fenotiazinic (II, III și IV, fig. 1), cea mai simplă metodă este expunerea cromatoplăcii la vapori de iod. Are loc o reacție de oxidare sau/și de formare a unor complecși cu transfer de sarcină colorați (1). Acest procedeu este eficient în special în cazul compușilor de tip II (și I, 2) (fig. 1, tabelul III).

Mult mai adecvat este însă cel prin pulverizare cu o soluție acidă (1). Experimentările efectuate cu o soluție de H_2SO_4 au condus la rezultate bune pentru compușii de tip II și III (fig. 1). Rezultă colorații ca urmare a oxidării și respectiv a formării cationradicalilor (16—19), felul colorației fiind influențat numai de natura substituentului R_2 (1) (fig. 4).

Acest procedeu, corelat și cu identificările în funcție de valorile Rf, constituie de aceea un mijloc de identificare a unor compuși de tip II

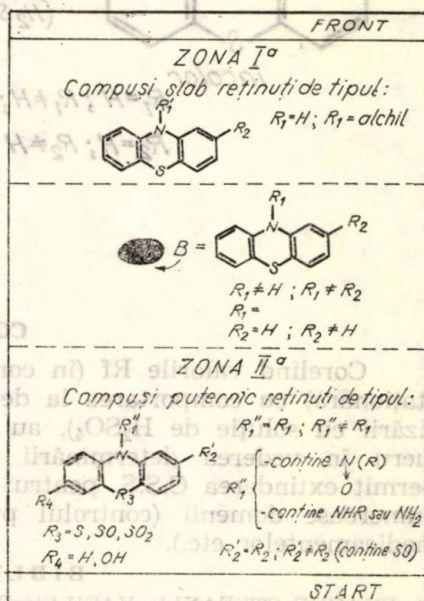


Fig. 3

(fig. 1, tabelul I, III) sau III (fig. 1, tabelul II, III). El este indicat și pentru detectarea compuşilor de tip IV (fig. 1, tabelul III), fiind de altfel în general valabil pentru produşii ce conţin nucleul fenotiazinic (1).

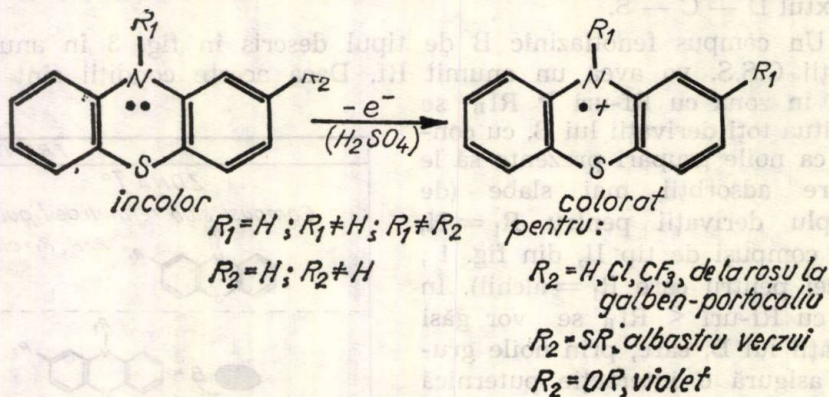


Fig. 4

CONCLUZII

Corelind valorile R_f (în contextul fază mobilă — compus — fază staţionară) cu comportarea la detectare (în special ca urmare a pulverizării cu soluţie de H_2SO_4), au fost stabilite în general principiile de lucru în vederea determinării medicamentelor fenotiazinice. Acestea permit extinderea C.S.S. pentru un număr mare de compuşi interesint numeroase domenii (controlul purităţii produşilor, toxicologie, sinteza medicamentelor etc.).

BIBLIOGRAFIE

1. ENACHE ŞTEFANIA, VASILEV R., CONSTANTINESCU T. — Contribuţii privind aplicaţiile cromatografiei în strat subţire în domeniul unor derivaţi fenotiazinici. *Nota I* a apărut în *Farmacia (Buc.)*, 1977, 2. *Nota II* a apărut în *Farmacia (Buc.)*, 1977, 4.
2. CONSTANTINESCU T., ENACHE S. — *Farmacia (Buc.)*, 1972, XX, 591.
3. LITEANU C., GOCAN S., NASCU H. — *Cromatografia de lichide*, Editura ştiinţifică, Bucureşti, 1974.
4. SNIDER L. R. — *Principles of Adsorption Chromatography*, 1968.
5. CIORĂNESCU E. — *Medicamente de sinteză*, ed. II-a, Editura tehnică, Bucureşti, 1966, p. 65, 292.
6. SMITH N. L. — *J. org. Chem.*, 1950, XV, p. 1125.
7. CRAIG P. N., NODIFF E. A., LAFFERTY J. J., ULBYOT G. E. — *J. org. Chem.*, 1957, 22, 709.
8. NODIFF E. A., LIPSCHUTZ E., CRAIG P. N., GORDON M. — *J. org. Chem.*, 1960, 25, 60.
9. NODIFF E. A. şi colab. — *J. heterocycl. Chem.*, 1967, 4, 239.
10. FORREST I. S., FORREST F. M., BERGER M. — *Biochim. biophys. Acta*, 1958, 29, 441.
11. BOLT A. G., FORREST I. S. — *Life Sci.*, 1967, VI, 1285.
12. BOLT A. G., FORREST I. S. — *Agressologie*, 1968, 9, 1.
13. PAWELCZYK E., MARCIMIEC B. — *Pharmazie*, 1974, 29, 585.
14. VELLUS L. — *Medicaments Organiques de Synthèse*, vol. II, 1970, 112.
15. CONSTANTINESCU T., MAIOR O. — *Chim. anal. (Buc.)*, 1972, 2, 38.
16. SHINE J. H., MACH F. E. — *J. org. Chem.*, 1965, 30, 2132.
17. BODEA C. SILBERG I. — *Racient Advances in the Chemistry of Phenothiazines*, în: *Advances in Heterocyclic Chemistry* (sub red. A. R. Katsitqky, I. A. Boulton), Academic Press, New York, 1968, vol. 9.
18. HANSON P., NORMAN R.O.C. — *J. chem. Soc., Perkin Trans II*, 1973, p. 1972.
19. CAUQUIS C. B. G., MAUREY M. — *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1966, 8, 2510.

Articol intrat în redacţie la 12.X.1976.

Indicele de clasificare : 615.789:545.844

Cercetări reologice asupra unor emulgatori indigeni propuși pentru dermatofarmacie

Aneta Verbuță, Zamfira Csath, L. Adam

I.M.F. Iași, I.M.F. Tg. Mureș

Tensidele, prin proprietățile lor caracteristice, influențează favorabil parametrii de calitate ai unguentelor și permit prelucrarea substanțelor active sub o formă farmaceutică adecvată cerințelor terapeutice. Adăugate în unguente, influențează proprietățile reologice (1), hidrofiliizează unele baze de unguent, măresc viteza de cedare și de difuzie (2) și cresc viteza de resorbție a substanțelor active.

Ideea valorificării superioare a resurselor indigene, asimilată în cercetările de tehnică farmaceutică cu referire la unguente, constituie obiectul lucrării de față. În acest sens, s-au efectuat o serie de cercetări asupra gliceridelor reesterificate obținute din uleiuri vegetale indigene în instalația „Buss“ a Fabricii de ulei „Unirea“ din Iași privind: proprietățile fizice, capacitatea de incorporare a lichidelor polare, cedarea *in vitro* și toleranța cutanată la produsele ca atare sau fiind adăugate la vaselină în diferite proporții (3, 4).

În această cercetare s-au urmărit proprietățile reologice la 2 sorturi de emulgatori gliceridici: unul de consistență lichidă și altul de consistență solidă, notați convențional prin E.G.I. și respectiv prin E.G.s.

MATERIAL ȘI METODĂ

Emulgatorii E.G.I. și E.G.s. au fost cercetați ca atare și în amestec cu vaselină în proporție de 10% și 20%.

Obiectivul urmărit a fost întocmirea curbelor de curgere, metodă modernă și care implică indicații orientative asupra reologiei unguentelor (5, 6, 7).

Determinările s-au făcut cu ajutorul viscozimetrului rotațional „RHEOTEST“ tip RV, urmărindu-se caracterele reologice ale produselor prin trasarea curbelor de curgere.

S-a lucrat cu trei cilindri: S_1 , S_2 , și H, avînd în vedere diferența mare de consistență între emulgatorul lichid și emulgatorul solid.

La reprezentarea grafică, valorile gradientelor de viteză sînt trecute pe ordonată, iar pe abscisă s-au reprezentat tensiunile de forfecare (tensiunile tangențiale) obținute prin calcul.

Curbele de curgere ale preparatelor cercetate sînt trecute în reogramele din fig. 1, 2, 3.

În reograma din fig. 1 am trasat curbele de curgere ale produsului E.G.1. la diferite temperaturi: 40°C, 37°C, 30°C și 20°C. Pentru determinări am utilizat cilindrul S_1 .

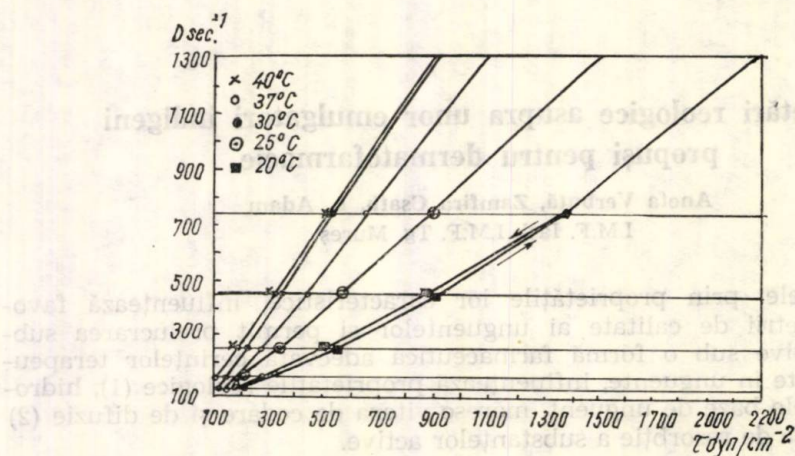


Fig. 1. — Reograma produsului E.G.1.

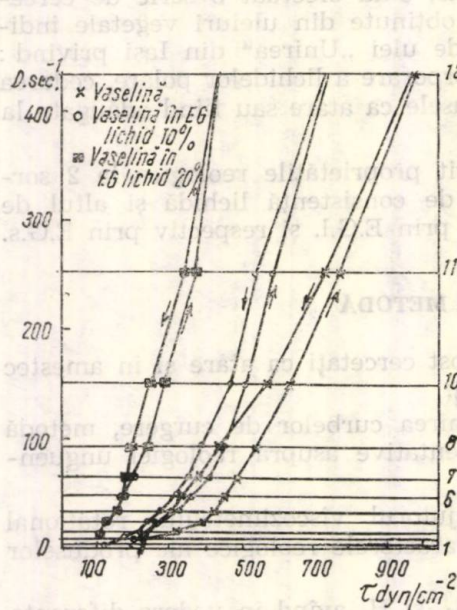


Fig. 2. — Curbele de curgere ale amestecurilor cu E.G.1. cu vaselină.

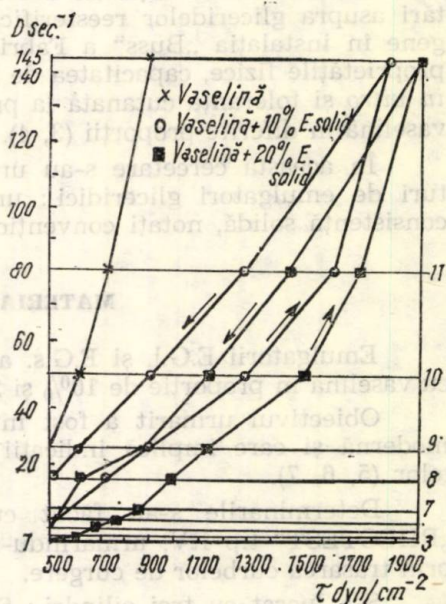


Fig. 3. — Curbele de curgere ale amestecurilor cu E.G.s. cu vaselină.

Din această reogramă reiese că, la temperatura camerei, emulgatorul lichid prezintă proprietăți de curgere deosebite, posedînd caracterelor corpurilor nenewtoniene, cu vîscozitate structurală. Astfel, la 20°C,

E.G.I. prezintă proprietăți de curgere pseudoplastică, cu o ușoară diferență între curba ascendentă și cea descendentă. În jurul temperaturii de topire (25—30°C) și peste această temperatură, la 37°C și 40°C, aceste caractere dispar treptat, trecînd în curgerea caracteristică corpurilor ideal viscoase.

În reograma din fig. 2 sînt trasate curbele de curgere ale E.G.I. asociat cu vaselină, în comparație cu vaselina ca atare. Determinările s-au făcut la 37°C în cilindrul S₂.

Din reograma din fig. 2 reiese lesne influența diferitelor concentrații de emulgator lichid adăugate asupra proprietăților reologice ale vaselinei.

Vaselina prezintă o curgere pseudoplastică cu tixotropie destul de marcată. Adaosul de 10% și 20% emulgator lichid produce o deplasare a curbelor de curgere spre stînga, cu menținerea tixotropiei pronunțate în prezența a 10% emulgator lichid și scăderea caracterului tixotrop la ados de 20% emulgator lichid. În orice caz, adaosul de 10% sau 20% emulgator lichid nu diminuează în mod considerabil viscozitatea structurală a vaselinei la temperatura corpului, ceea ce prezintă un avantaj la utilizarea acestor amestecuri cu proprietăți emulsionante marcate.

În reograma din fig. 3 s-au trasat curbele de curgere la amestecurile de vaselină cu E.G.s. în proporție de 10% și 20%. Determinările s-au făcut la 37°C, cu cilindrul „H”.

Pe reograma din fig. 3 figurează și curba de curgere a vaselinei, ca termen de comparație.

Desigur că în cilindrul „H”, destinat cercetării corpurilor cu o viscozitate foarte mare, nu s-au putut pune în evidență în suficientă măsură caracterele de curgere ale vaselinei, cilindrul „H” nefiind suficient de sensibil pentru determinarea consistenței vaselinei la 37°C.

Curbele de curgere din fig. 3 ilustrează influența foarte pronunțată a adaosului de E.G.s. asupra proprietăților de curgere ale vaselinei. La adaos de 10% E.G.s. se modifică în mod semnificativ, curba de curgere indicînd o tixotropie pronunțată. La adaos de 20% E.G.s., valorile se deplasează puțin spre dreapta, fără a se accentua în mod semnificativ caracterul tixotrop. Diferența între cele două concentrații de E.G.s. adăugate la vaselină nu este prea vizibilă din punct de vedere al modificării caracterelor reologice.

CONCLUZII

S-a constatat că emulgatorii gliceridici indigeni E.G.I. și E.G.s. adăugați la vaselină în proporție de 10% și 20% nu influențează defavorabil proprietățile reologice, nici chiar la 37°C (la aplicarea pe piele sau în cazul conservării în timpul verii).

Tixotropia vaselinei este ușor crescută în prezența emulgatorului E.G.s.

Cercetarea de față demonstrează, o dată în plus, oportunitatea utilizării gliceridelor reesterificate indigene în tehnica farmaceutică.

BIBLIOGRAFIE

1. CHRISTOV K. — *Farmacia* (Buc.), 1969, 6, 331—335.
2. CUCIUREANU GEORGETA și colab. — *Farmacia* (Buc.), 1972, 2, 119—123.
3. VERBUTĂ ANETA și colab. — Studii pentru utilizarea emulgatorilor indigeni în tehnologia unguentelor, *Farmacia* (Buc.), sub tipar.
4. VERBUTĂ ANETA — Contribuții la prepararea și conservarea gliceridelor semi-sintetice indigene și cercetări pentru utilizarea lor în tehnologia supozitoarelor și a unguentelor, teză de doctora, Cluj-Napoca, 1975.
5. EROS I. — *Sci. Pharm. (Wien.)*, 1970, 38, 173.
6. GSTIRNER F. — *Indian J. Pharm.*, 1970, 32, 73—76.
7. KEDVESSY G. și colab. — *Sci. Pharm. (Wien.)*, 1969, 37, 2—8.

Articol intrat în redacție la 16.II.1977.

Indicele de clasificare : 615.417.7

ANUNȚ

CONGRESUL NAȚIONAL DE FARMACIE

În zilele de 3—5 octombrie 1979 va avea loc la București cel de al VII-lea Congres național de farmacie, cu tema : „Valorificarea plantelor medicinale”.

În cadrul congresului se pot prezenta lucrări și din alte domenii ale farmaciei, pe secții.

Desfășurarea lucrărilor congresului

Miercuri 3 octombrie 1979 (dimineața)

1. Ședința de deschidere

2. Simpozionul : „Valorificarea plantelor medicinale”

Miercuri 3 octombrie 1979 (după amiază) și în zilele de 4 și 5 octombrie lucrările se vor desfășura pe secții :

1. Plante medicinale

2. Sinteza de medicamente

3. Tehnica farmaceutică

4. Controlul medicamentelor

5. Farmacologie, Biochimie

INFORMAȚII ÎN LEGĂTURĂ CU PARTICIPAREA

Persoanele care doresc să participe la Congres (indiferent dacă prezintă sau nu lucrări) vor anunța secretariatul Congresului până la 1 martie 1979.

Înscrierea la lucrările congresului

Colegii care doresc să prezinte lucrări la cel de Al VII-lea Congres de farmacie sint rugați să țină seama de următoarele :

— Până la 1 martie 1979 se vor trimite rezumatele lucrărilor în 3 exemplare (cel mult 400 de cuvinte dactilografiate la două rânduri), în limba română și în una din limbile : franceză, engleză, rusă, germană (la alegerea autorului).

— Până la 15 aprilie 1979 se vor trimite lucrările în extenso în limba română, în 3 exemplare (text cel mult 1200 de cuvinte, dactilografiate la două rânduri). Bibliografia nu va fi cuprinsă în limitele menționate anterior.

Trimiterea lucrărilor va fi însoțită de un buletin, după modelul celui prevăzut în programul preliminar. Un asemenea buletin va fi înaintat și de către persoanele care nu prezintă lucrări dar doresc să ia parte la ședințele de lucru ale Congresului.

Programul preliminar al Congresului a fost trimis tuturor Secțiilor de farmacie ale Filialelor U.S.S.M. din țară.

Toate informațiile în legătură cu Congresul se pot obține de la secretariatul Congresului :

Uniunea Societăților de Științe Medicale

București, Str. Progresului nr. 10, sec. 7. tel. 14.18.17 cod 70754 — cont 45106012 B.N.R.S.R., Fil. Sector VII.

Influența unor emulgatori gliceridici indigeni asupra resorbției NaI^{131} din supozitoare

Aneta Verbuță, Tr. Baran, Iulia Vasiliu

Institutul de medicină și farmacie, Iași

REZUMAT

S-a cercetat influența gliceridelor interesterificate indigene de consistență solidă, moale și lichidă, comparativ cu lanolina și amestecul Span-Twen H.L.B.₁₄ asupra resorbției rectale.

Experimentul s-a făcut pe șobolani, utilizând ca excipienți untul de cacao și un sort de grăsime hidrogenată, în care s-a emulsionat soluție ca NaI^{131} .

Resorbție rectală

Emulgatori gliceridici indigeni

Valoarea H.L.B. la bazele de supozitoare influențează adezivitatea față de mucoasa rectală, precum și cedarea și resorbția principiului activ din supozitoare (1).

Reputatul excipient — untul de cacao — lipsit însă de hidrofilie se amestecă omogen în anumite proporții cu emulgatorii gliceridici indigeni (2), fapt ce ne-a suscitat interesul de a evalua influența lor asupra procesului resorbțiv din supozitoare.

MATERIAL ȘI METODĂ

Emulgatorii gliceridici indigeni sînt proveniți prin reesterificarea oleului de floarea soarelui după o prealabilă hidrogenare. După consistența, se prezintă sub formă solidă, moale sau lichidă, fapt pentru care îi notăm convențional prin EGs, EGm și EGI.

Pentru comparație am luat lanolina și amestecul Span-Tween H.L.B.₁₄ citat ca oportun pentru resorbția rectală (1), în aceeași proporție de 5% față de untul de cacao sau glicerida G.H.S._{1c}, conform tabelului I. Precizăm că glicerida G.H.S._{1c} este un sort de grăsime hidrogenată indigenă, obținută din oleul de floarea soarelui prin hidrogenare, cu p.t.a 36,5°C.

Tabelul I

Mase de supozitoare constituite din unt de cacao și emulgatori gliceridici indigeni și din import la care s-a cercetat resorbția rectală a NaI^{131}

Ingredientul	Formula în g%					
	1	2	3	4	5	6
Unt de cacao	100	95	95	95	95	—
Glicerida G.H.S. _{1c}	—	—	—	—	—	95
Lanolina	5	—	—	—	—	—
Span-Tween H.L.B. ₁₄	—	5	—	—	—	—
EGs	—	—	5	—	—	5
EGm	—	—	—	5	—	—
EGI	—	—	—	—	5	—

NaI^{131} sub formă de soluție apoasă s-a emulsionat în masele prevăzute în tabelul I, în concentrația de aproximativ $5 \mu\text{Ci}$ pe supozitor. Cantitatea de excipient a fost de $0,25 \text{ g/supozitor}$.

Ca animale de experiență s-au folosit șobolani rasa Wistar, omologați ca vîrstă și greutate și prelucrați după tehnica Eybl (3).

Pentru fiecare tip de excipient de supozitor s-a folosit un lot de 4 șobolani. La fiecare șobolan din cele 6 loturi, după administrare, la interval de 2, 4, 6, 24 și 48 de ore s-au făcut cîte două citiri ale iodo-captării la nivelul coapsei, cu a căror medie s-a determinat absorbția sanguină % după relația :

$$\text{As \%} = \frac{\text{Cc} \cdot 100}{\text{Cs}} \text{ unde :}$$

As % — reprezintă absorbția procentuală în sînge ;

Cc — reprezintă media citirilor în impulsuri la coapsă la un lot de animale ;

Cs — reprezintă media concentrației în impulsuri a supozitoarelor administrate în cadrul aceluiași lot de animale.

Cinetica absorbției procentuale a NaI^{131} la nivel sanguin în timp de 48 de ore este prezentată în fig. 1.

Din fig. 1 rezultă că cea mai crescută concentrație sanguină, după 2 ore de la administrare, se înregistrează la emulgatorul *Span-Tween*

Reputul excipient — unit de cacao — lipit înăuntrul hidrolizării se amestecă omogen în amestecul proporțional cu emulgatorul gliceridului indi-

gent (2) fapt ce nu a suferit la fel de a evalua în funcție de asigurarea procesului resorptiv din supozitor.

Emulgatorul gliceridului indicat în tabelul I este în funcție de conținutul de cacao și de tipul de emulgator utilizat.

W.L.B. a fost utilizat pentru toate formulele de supozitoare. Pentru compararea rezultatelor s-a utilizat și emulgatorul H.L.B. 14.

de 5% față de cacao. În funcție de tipul de emulgator și de conținutul de cacao s-a utilizat și glicerida G.H.S._{1c}. Pentru a se compara rezultatele s-a utilizat și glicerida G.H.S._{1c} cu adaos de EGs.

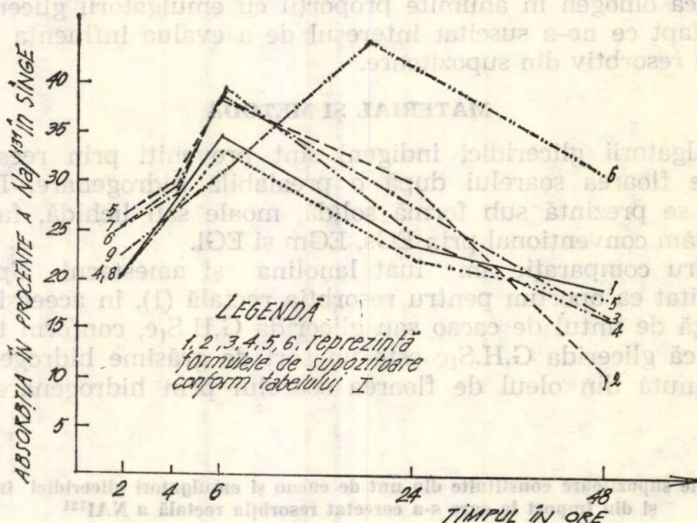


Fig. 1. — Absorbția procentuală a NaI^{131} din supozitoare avînd ca mase formulele din tabelul I.

H.L.B.₁₄, urmează EGm și EGs, ambele cu valori apropiate de ale amestecului *Span-Tween* H.L.B.₁₄, apoi glicerida G.H.S._{1c} cu adaos de EGs și cu valorile cele mai mici se înregistrează absorbția din masele cu adaos de lanolină și de EGI.

După 4 și 6 ore se înregistrează o resorbție crescută în prezența lanolinei, după care urmează influențele date de EGI, *Span-Tween* H.L.B.₁₄, EGs, EGm și pe ultimul loc se situează glicerida G.H.S._{1c} cu adaos de EGs.

La 24 de ore valorile concentrației sanguine scad, cu excepția formulei 6 din tabelul I; la 48 de ore, de asemenea, aceasta exprimând eliminarea substanței radioactive din organism.

Din cinetica absorbției NaI^{131} la nivel sanguin se reliefează faptul că maximum de absorbție înregistrat la untul de cacao și excipientul G.H.S_{1c} ca atare, la 24 de ore (observație făcută într-o altă lucrare a noastră) (4), se deplasează în prezența tensidelor la 6 ore, cu excepția lui EGs adăugat la G.H.S_{1c} . Aceasta demonstrează că tensidele cercetate măresc viteza de absorbție, dar și eliminarea substanței active. Excepția semnalată în cazul EGs adăugat la gliceride G.H.S_{1c} susține ideea că influența emulgatorilor propuși trebuie cercetată dependent de natura masei cu care se asociază.

Influența EGs de a mări viteza de resorbție este însă certă și ea rezultă comparând concentrația maximă la 24 de ore din amestecul G.H.S_{1c} cu EGs (45%) față de concentrația maximă la 24 de ore din excipientul G.H.S_{1c} ca atare, când valoarea este de 37%.

Odată cu citirile iodocaptării la nivelul coapsei s-au făcut citiri și la nivelul tiroidei după aceeași manieră de lucru: cite două citiri la intervale determinate, timp de 48 de ore. Calculul concentrației de NaI^{131} % la nivel tiroidian s-a făcut aplicând relația:

$$\text{Ct}\% = \frac{(T - C) 100}{A} \text{ unde:}$$

Ct % = concentrația procentuală la tiroidă;

T = media a două citiri făcute la tiroidă, pe șobolan, din care se scade fondul;

C = media a două citiri făcute la coapsă, din care se scade fondul;

A = conținutul în substanță radioactivă din supozitorul administrat.

Reprezentăm grafic în fig. 2 cinetica resorbției NaI^{131} la nivel tiroidian, în urma administrării la șobolan a supozitoarelor cu excipienții prezentați în tabelul I.

Analizând curba concentrațiilor de NaI^{131} la nivelul tiroidei în timp de 48 de ore, se constată similitudine față de curba concentrațiilor de NaI^{131} la nivel sanguin, ca rezultat al aceleiași rezorbții din masele respective de supozitoare.

Astfel, se înregistrează deplasarea maximelor de absorbție de la 24 de ore, care are loc la untul de cacao ca atare, la 6 ore, în prezența tuturor emulgatorilor cercetați.

Referitor la maximele date de emulgatori se semnalează cele mai mari valori la EGI, urmate de lanolină, *Span-Tween* H.L.B.₁₄, EGs și EGM.

CONCLUZII

Cercetarea resorbției rectale a NaI^{131} din supozitoare cu unt de cacao sau grăsime hidrogenată indigenă și adaos de emulgatori glicerici indigeni și *Span-Tween* H.L.B.₁₄, în aceleași proporții, pune în evidență concentrații sanguine crescute, comparativ cu excipienții ca atare, și la nivel tiroidian.

Comparând influența produsă de emulgatori asupra concentrațiilor maxime de NaI^{131} la cele două niveluri ale organismului, sanguin și tiroidian, se constată o diferențiere în comportamentul lor. Astfel, concentrațiile maxime în sânge date în prezența EGs și EGM sînt aproximativ

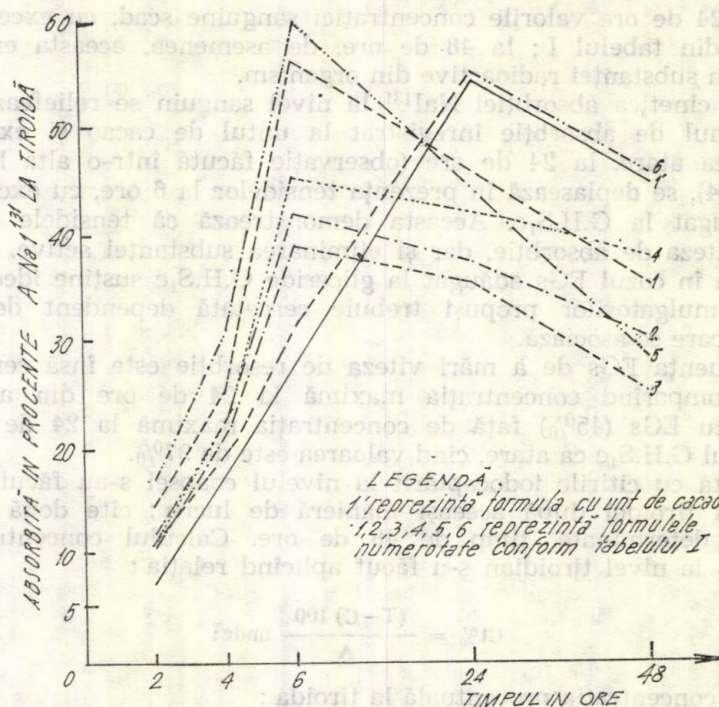


Fig. 2. — Concentrația % de NaI^{131} la nivelul tiroidei, după administrarea supozitoarelor cu emulgatori indigeni, formulele conform tabelului I.

aceleași cu cele date de amestecul Span-Tween cu H.L.B.₁₄, iar lanolina și EGI dau valori inferioare față de aceiași emulgatori.

La nivel tiroidian, cele mai mari concentrații le dă adaosul de EGI, urmat de EGM și valori mai reduse, dar apropiate între ele, emulgatorii: EGs, lanolina și amestecul Span-Tween cu H.L.B.₁₄.

BIBLIOGRAFIE

1. FINCHER F., ENTREKIN D., HARTMAN C. — *J. Amer. pharm. Sci.*, 1966, 3, 270—274.
2. VERBUȚĂ ANETA — Contribuții la prepararea și conservarea unor gliceride semisintetice indigene și cercetări pentru utilizarea lor în tehnologia supozitoarelor și a unguentelor, Teză de doctorat, I.M.F. Cluj-Napoca, 1975.
3. EYBLE V. — *Pharmazie*, 1957, 1, 30—34.
4. VERBUȚĂ ANETA, BARAN TR., VASILIU IULIA — Cercetarea resorbției rectale a NaI^{131} din supozitoare preparate cu grăsimi hidrogene indigene, *Rev. med.-chir. Iași* (sub tipar).

Articol intrat în redacție la 20.XII.1977.

Indicele de clasificare : 615.418.1—012.2

SUMMARY

Aneta Verbuță, Tr. Baran, Iulia Vasiliu — THE INFLUENCE OF SOME INDIGENOUS GLYCERIDE EMULSIFIERS ON NaI^{131} RESORPTION FROM SUPPOSITORIES

Investigations were carried out concerning the influence on rectal resorption of indigenous interesterified glycerides of solid, soft or fluid consistency, as compared with lanoline and the Span-Tween H.L.B.₁₄ mixture.

The experiments were done on rats, using cocoa butter and a hydrogenated fat as excipients in which a NaI^{131} solution was emulsified.

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

А. Раду, М. Тэмаш, Б. Олах — Исследование алкалоидов, содержащихся в некоторых видах <i>Fumaria</i>	1
Адриана Попович, Аурелия Рауческу — Новые основания моющих масел, содержащих восковые катионные эмульгаторы	5
Аурелия Руб-Сайдак, Отилия Бугнариу, Виорика Филипаш, Лидия Куку-Кабадаев, Л. Поп, Э. Фэгэрэшан — Обладающие антиаллергическим действием мази. Мазь, содержащая хлоридрат хлорфеноксамина	13
Аурелия Руб-Сайдак, В. Филипаш, К. Бугнариу, Корнелия Поп, Персида Балосу, М. Янку — Защитные дермопрепараты, применяемые против вредностей, существующих в некоторых промышленных предприятиях механического профиля	25
Петра Бан, Теодора Станчу — К вопросу стабильности стероидных гормонов, исследованных при помощи тонкослойного хроматографического метода. Сообщение III. Исследование прогестативных гормонов	37
С. Леукуца, Лидия Попа, М. Арнешан, Л. Попа, Р. Поп, М. Кори, С. Тоадер — Влияние аптечной формы на биоизлишек фенобарбитала у собаки	41
[Стефания Енаке], Р. Васильев, Т. Константинеску — К вопросу применения тонкослойной хроматографии в области фенотиазиновых производных. Сообщение IV. Принципы подбора условий работы	47
Анрета Вербучэ, Замфира Чат, Л. Раду — Рентгенологическое исследование некоторых местного производства эмульгаторов, предлагаемых для дермато-аптечных препаратов	57
Анета Вербучэ, Тр. Баран, Юлия Василиу — Влияние некоторых местного производства глицеридовых эмульгаторов на рассасывание NaI^{131} в суппозиториях	61

Рецензии

SUMAR

Pag.

Lucrări originale. Cercetări experimentale

A. Radu, M. Tămaș, B. Olah — Cercetări asupra alcaloizilor din unele specii de <i>Fumaria</i>	1
Adriana Popovici, Aurelia Răucescu — Noi baze de unguente lavabile, cu ceară emulgatoare cationică	5
Aurelia Rub-Saidac, Otilia Bugnariu, Viorica Filipaș, Lidia Cucu-Cabadaef, L. Pop, Em. Făgărășan — Unguente cu acțiune antialergică. Unguente cu clorhidrat de clorfenoxamină	13
Aurelia Rub-Saidac, V. Filipaș, O. Bugnariu, Cornelia Pop, Persida Bălosu, M. Iancu — Dermopreparate protectoare utilizate împotriva noxelor întâlnite în unele întreprinderi industriale cu profil mecanic	25
Petra Ban, Teodora Stanciu — Contribuții la studiul stabilității hormonilor steroizi prin cromatografie în strat subțire. Nota III. Cercetarea hormonilor progestativi	37
S. Leucuța, Lidia Popa, M. Arieșan, L. Popa, R. Pop, M. Kory, S. Toader — Influența formei farmaceutice asupra biodisponibilității fenobarbitalului la câine	41
Ștefania Enache, R. Vasiliev, T. Constantinescu — Contribuții privind aplicațiile cromatografiei în strat subțire în domeniul unor derivați fenotiazinici. Nota IV. Principii în vederea alegerii condițiilor de lucru	47
Aneta Verbuță, Zamfira Csath, L. Adam — Cercetări reologice asupra unor emulgatori indigeni propuși pentru dermatofarmacie	57
Aneta Verbuță, Tr. Baran, Iulia Vasiliu — Influența unor emulgatori glicerici indigeni asupra resorbției NaI^{131} din supozitoare	61

Recenzii

Anunțuri

„Taxele poștale achitate conform aprobării D.G.P.Tc. nr. 137/8835/1978“

EDITURA MEDICALĂ



I. P. „Informația“ c. 780

41 500

Lei 3

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

04
REFERALVA
Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE :

Redactor responsabil :	prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunct :	prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție :	conf. VASILICA ANTONESCU
	prof. Șt. TĂMAȘDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), farm. ANA BE-
RECHET, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRAU (Iași), farm.
I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FÎRȘIROTU, farm. M. GEOR-
GESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, conf. D. MONCIU,
prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚLEANU, conf. I. POPA,
farm. NICULINA POPA, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. E. PUȘCARU,
conf. N. ȚUCHEL, farm. R. VASILIEV

2

APRILIE — IUNIE 1979

CONTENTS

	Page
Original Works, Experimental Investigations	
V. Zotta, Jeana Soare, Ileana Chiriță, Al. Missir, Maria Neacșu — <i>Investigation of the 4-Quinazolone Series. III. The N-Substituted Amides of 2-Methyl-4-Quinazolone-3(1H)-Acetic Acid</i>	65
Petra Ban, Maria Mihăilescu, Ștefania Mutu — <i>The Incompatibility of Antibiotics in Injectable Solutions. Note II.</i>	69
I. Ban, Gh. Suciu, Viorica Filipaș, Eva Bergner — <i>Aspects of the Interaction of Sodium Ampicillin with Hydrophil Ointment Bases</i>	75
T. Stan, Vasilica Antonescu, Eufemia Ștefănescu, Elvira Feraru — <i>A New Spectrophotometric Method for the Determination of Hydrogen Sulfide in the Air</i>	85
Elena Cristea, Al. Missir, V. Rizea, Magdalena Nichifor — <i>Pharmacodynamic Study of Some New Thiourea Derivatives of 3, 4, 5-Trimethoxybenzoic Acid. Note III.</i>	91
M. Tămaș, Viorica Hodișan, Em. Făgărășan — <i>Peucedanum officinale L. Furanocoumarins</i>	99
Eliza Ghiuru — <i>Studies of Comparative Morphoanatomy of the Rumex L. Species. The Leaf. II. The Petiole. a. Morphology</i>	103
Eliza Ghiuru — <i>Comparative morphoanatomical investigations on the species Rumex L. The Leaf. III. The ochrea</i>	107
P. Petcu, Ecaterina Andronescu, Alciona Moiescu — <i>Contributions to the Phytochemical Study of the Polygonum amphibium L. var. terestire and aquatica Species</i>	111
Ana Tătaru, Elena Cristea, Georgeta Negoșanu, Felicia Gruescu — <i>Investigations on the Triazine Derivatives Series. Synthesis of New Compounds and Pharmacodynamic Studies</i>	117
Paraschiva Bărză, Irina Predescu — <i>A New Spectral Method for Quantitative Determination of the Active Principles in Petasites hybridus Extracts, Based upon the Ninhydrin Reaction</i>	125

Reviews

1979 SFP 24



Farmacia

REVISTA
A SOCIETĂȚII
DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 8, Sectorul VII — Telefon 13.89.73 — 14.10.71

VOLUMUL XXVII

APRILIE 2 Iunie

1979

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Cercetări în seria 4-chinazolonelor. III. Amide N-substituite ale acidului 2-metil-4-chinazolon-3-(il)-acetic

V. Zotta, Jeana Soare, Ileana Chiriță, Al. Missir, Maria Neaescu

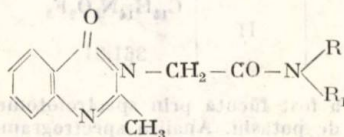
Laboratorul de Chimie farmaceutică, Facultatea de Farmacie
București

REZUMAT

Se descrie sinteza unor noi amide ale acidului 2-metil-4-chinazolon-3(il)-acetic, N-substituite cu radicali aromatici diferit substituiți. Sinteza constă în aminoliza 1- [(2-metil-4-chinazolonil(3)-acetyl]-3,5-dimetil-pirazolului în prezența unor amine aromatice.

Acidum aceticum

În continuarea lucrărilor noastre (1,2), în seria derivaților chinazolonului, am sintetizat 9 amide ale acidului 2-metil-4-chinazolon-3(il)-acetic, compuși noi, necitați în literatura de specialitate, care corespund formulei generale :



Cercetările au fost orientate asupra acestei clase de compuși, avându-se în vedere faptul că foarte mulți produși, naturali sau de sinteză, au în structura lor grupări amidice (3,4). De asemenea, literatura citează numeroși derivați chinazolonici cu acțiuni variate : depresivi ai SNC, antifibrilanți, hipotensivi, antispastici etc. (5—11).

Metoda obișnuită de obținere a amidelor pornind de la esterul acidului carboxilic corespunzător, fiind în cazul nostru fără rezultat, pentru sinteza acestor compuși a fost folosită o altă metodă, care reprezintă o adaptare a unor indicații din literatură (12, 13).

S-a supus la aminoliză 1-[2-metil-4-chinazolanil(3)-acetyl]-3,5-dimetil-pirazolul în prezența aminelor primare sau secundare, reacția executându-se în mediu de acid acetic glacial, la temperatura camerei, pentru unii dintre derivați, sau la cald pentru alții.

Obținerea derivatului pirazolic a fost menționată într-o lucrare anterioară (1).

Compușii sintetizați sînt redați în tabelul I.

Tabelul 1

Nr. compu- sului	R	R ₁	Formula brută Greutatea moleculară	Determinarea cantitativă			
				C% c/g	H% c/g	N% c/g	clor % c/g
I	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	C ₂₃ H ₁₉ N ₃ O ₂	74,78	5,18	11,48	—
			369,40	74,92	4,95	11,05	—
II	-C ₆ H ₃ CH ₃ (2) CH ₃ (4)	H	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂	71,01	5,96	13,08	—
			321,36	70,65	6,33	13,20	—
III	-C ₆ H ₃ CH ₃ (2) CH ₃ (6)	H	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂	71,01	5,96	13,08	—
			321,36	71,34	5,75	12,72	—
IV	-C ₆ H ₄ Cl(m)	H	C ₁₇ H ₁₄ N ₃ O ₂ Cl	62,29	4,31	12,82	10,82
			327,75	62,60	4,54	12,70	10,34
V	-C ₆ H ₄ Cl(p)	H	C ₁₇ H ₁₄ N ₃ O ₂ Cl	62,29	4,31	12,82	10,82
			327,75	62,54	4,16	13,25	10,42
VI	-C ₆ H ₃ NO ₂ (3) CH ₃ (4)	H	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₄	61,36	4,58	15,90	—
			325,34	61,02	4,32	15,70	—
VII	-C ₆ H ₃ NO ₂ (5) CH ₃ (2)	H	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₄	61,36	4,58	15,90	—
			352,34	61,66	4,77	16,05	—
VIII	-C ₆ H ₃ NO ₂ (2) Cl(4)	H	C ₁₇ H ₁₃ N ₄ O ₄ Cl	54,77	3,51	15,03	9,51
			372,75	54,91	3,73	14,73	9,28
IX	-C ₆ H ₄ CF ₃ (m)	H	C ₁₈ H ₁₄ N ₃ O ₂ F ₃	59,83	3,91	11,63	—
			361,31	59,48	3,74	11,68	—

Confirmarea structurii a fost făcută prin spectrofotometrie în infraroșu, utilizându-se tehnica pastilării în bromură de potasiu. Analiza spectrogramelor a pus în evidență benzile caracteristice nucleului aromatic ale funcției amidice, precum și ale nucleului chinazolonice.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

N.N.-Difenilamida acidului 2-metil-4-chinazolon-3-il-acetic(I)

În 16 ml acid acetic glacial se dizolvă, prin ușoară încălzire, 1,20 g (0,004 moli) 11-[(2-metil-4-chinazolonil(3)-acetil]-3,5-dimetilpirazol. După răcire, se adaugă în mici porțiuni o soluție de 0,68 g (0,004 moli) difenilamină, în 5 ml acid acetic glacial, și se încălzește la reflux 3 ore. La răcire cristalizează produsul brut, care se separă prin filtrare și se purifică prin recristalizare din alcool n. butilic; se obțin 0,86 g produs I, $r_{dt}=57,20\%$, pulbere microcristalină, albă, $pt-190-192^\circ$, solubilă în DMSO la rece și în alcool metilic, alcool etilic, etilenglicol la cald, greu solubilă la cald în acetonă, cloroform, dioxan, insolubilă în apă, benzen, toluen.

N-(2,4-Dimetilfenil)-amida acidului 2-metil-4-chinazolon-3-il-acetic (II)

Se lucrează cu aceeași cantitate de derivat pirazolic și cu 0,48 g (0,004 moli) 2,4-xilidină. Amestecul de reacție se lasă 24 de ore la temperatura camerei, apoi se toarnă peste 100 ml apă; după alte 24 de ore se filtrează precipitatul format și se recrystalizează din alcool izopropilic. Rezultă 0,95 g compus II, $\text{rdt}=73,07\%$, pulbere microcristalină, albă, $\text{pt}=245^\circ$, solubilă la rece în cloroform și la cald în alcool metilic, alcool etilic, acetonă, greu solubilă la cald în dioxan, insolubilă în benzen, toluen, apă.

N-(2,6-Dimetilfenil)-amida acidului 2-metil-4-chinazolon-3-il-acetic (III)

Tehnica de lucru este similară compusului I, fiind necesare 0,48 g (0,004 moli) 2,6-xilidină. După recrystalizare din alcool n. propilic, se obțin 0,75 g produs III, $\text{rdt}=57,70\%$, pulbere microcristalină, albă, $\text{pt}=270^\circ$, solubilă în DMSO la rece și în alcool metilic, alcool etilic, acetonă la cald, greu solubilă la cald în dioxan, insolubilă în apă, benzen, cloroform.

N-(m. Clorfenil)-amida acidului 2-metil-4-chinazolon-3-il-acetic (IV)

Se aplică tehnica de lucru descrisă la compusul II, luându-se în lucru 1,20 g (0,004 moli) derivat pirazolic și 0,51 g (0,42 ml) (0,004 moli) m. cloranilină. Prin recrystalizare din benzen rezultă 0,80 g produs IV, $\text{rdt}=60,15\%$, cristale mici, aciculare, albe, $\text{pt}=252^\circ$, solubile la rece în cloroform, acetonă, DMSO, dioxan și la cald în alcool metilic, alcool etilic, benzen, toluen, insolubile în apă.

N-(p. Clorfenil)-amida acidului 2-metil-4-chinazolon-3-il-acetic (V)

Se obține în urma unei sinteze asemănătoare, folosindu-se 0,51 g (0,004 moli) p. cloranilină. Prin recrystalizare din alcool izopropilic se obțin 0,70 g produs V, $\text{rdt}=52,63\%$, cristale albe, mari, pufoase, $\text{pt}=258-260^\circ$, solubile la rece în acetonă, DMSO, și la cald în alcool metilic, alcool etilic, cloroform, benzen, insolubile în apă.

N-(3-Nitro-4-metilfenil)-amida acidului 2-metil-4-chinazolon-3-il-acetic (VI)

Se iau în lucru 0,61 g (0,004 moli) 3-nitro-p. toluidină. Prin purificarea cristalelor formate, după menținerea amestecului de reacție 24 de ore la temperatura camerei, se obțin 0,90 g produs VI, $\text{rdt}=62,94\%$, pulbere microcristalină, slab gălbuie, $\text{pt}=276^\circ$ (alcool n. propilic), solubilă la rece în DMSO și la cald în alcool metilic, alcool etilic, cloroform, acetonă, greu solubilă la cald în benzen, insolubilă în apă.

N-(5-Nitro-2-metilfenil)-amida acidului 2-metil-4-chinazolon-3-il-acetic (VII)

Compusul a fost preparat prin metoda menționată pentru produsul VI, luându-se în lucru 1,20 g (0,004 moli) derivat pirazolic și 0,61 g (0,004 moli) 5-nitro-p. toluidină. Produsul brut se purifică prin recrystalizare din alcool n. propilic, obținându-se la 1,05 g produs VII, $\text{rdt}=73,43\%$, pulbere microcristalină, gălbuie, $\text{pt}=281^\circ$, solubilă în DMSO la rece și în alcool metilic, alcool etilic, cloroform, acetonă la cald, greu solubilă în benzen, insolubilă în apă.

N-(2-Nitro-4-clorfenil)-amida acidului 2-metil-4-chinazolon-3-il-acetic (VIII)

Sinteza a fost făcută după metoda descrisă pentru compușii precedenți (VI—VII) luându-se în lucru 0,69 g (0,004 moli) 2-nitro-4-clorani-

lină. După purificarea produsului brut din alcool n. propilic, se obțin 0,85 g produs VIII, rdt—56,30%, pulbere cristalină, slab galbenă, pt—265°, solubilă la cald în alcool metilic, alcool etilic, DNSO, greu solubilă la cald în acetonă, benzen, cloroform, insolubilă în apă.

N-(m. Trifluormetilfenil)-amida acidului 2-metil-4-chinazolon-3-il-acetic (IX)

Tehnica de lucru este asemănătoare cu aceea descrisă la sinteza derivatului II, luându-se în lucru 0,64 g (0.004 moli) (0,54 ml) m. trifluormetil-lanilină. Produsul brut a fost recristalizat din alcool izopropilic, obținându-se 0,90 g produs IX, rdt—61,64%, pulbere microcristalină, pufoasă, albă, pt—250°, solubilă la rece în acetonă, DMSO, cloroform și la cald în benzen, alcool metilic, alcool etilic, insolubilă în apă.

CONCLUZII

S-au sintetizat 9 derivați chinazolonici necitați în literatura de specialitate consultată.

Metoda folosită pentru sinteză este aminoliza 1-[(2-metil-4-chinazolonil)-acetil]-3,5-dimetil-pirazolului în prezența unor amine primare sau secundare.

Structura noilor compuși, dedusă prin sinteză, a fost confirmată de determinările cantitative de C, H, N și clor, precum și de spectrogramele în infraroșu.

BIBLIOGRAFIE

1. ZOTTA V., AVRAM L., BERECHET-PAUN ANA, CHIRIȚĂ ILEANA, NEACȘU MARIA — *Farmacia (Buc.)*, 1977, 25, 1, 13—16.
2. ZOTTA V., BERECHET-PAUN ANA, CHIRIȚĂ ILEANA, MISSIR AL., NEACȘU MARIA — *Farmacia (Buc.)*, 1977, 25, 4, 207—209.
3. CIORĂNESCU ECATERIA — *Medicamente de sinteză*, ed. a II-a, Ed. Tehnică, București, 1966.
4. RUNTI C. — *Fundamenti di chimia farmaceutica*, vol. I—II, Ed. Lint, Trieste, 1969.
5. HYNES J. B., ASHTON N. T. — *J. Med. Chem.*, 1975, 18, 3, 263; 18, 6, 632.
6. FETTER J., LEMPERT K., MELLER J. — *Tetrahedron Letters*, 1975, 32, 2, 775.
7. BHARGAWA P., TIWARI I. — *Indian J. Chem.*, 1974, 12, 2, 223.
8. VANSANT M., — Brevet japonez nr. 7 729 315, 1977 (CA, 1978, 88, 62, 409, h).
9. ISHIKAWA M., EGUCHI Y., KANESHIRO S. — *Yio Kizai Kenkyusho Hokoku*, Ika Shika Daigaku, Tōkyo, 1975, 9, 169—181 (CA 1978, 88, 22 820 m).
10. PLESCIA S., DAIDONE G., DATTANO G., AIELLO E. — *J. Heterocycl. Chem.*, 1977, 14, 6, 1 075—1 076.
11. OSSELAERE J.P.G.F., LAPIERE CH. L.A. — Brevet RFG nr. 2 705 454, 1977.
12. COJOCARU ZENAIDA, BARDOȘI E., BĂCEȘANU C., NISTOR C. — *Farmacia (Buc.)*, 1974, 22, 4, 213.
13. ARIEȘAN V., COJOCARU ZENAIDA, GHIRAN DOINA, CHINDRIȘ E., GAGIU F., NISTOR C., CACOVEANU AL., — *Farmacia (Buc.)*, 1975, 23, 3, 135.

Articol intrat în redacție la : 13.III.1978

Indicele de clasificare : 615.734.41

SUMMARY

V. Zotta, Jeana Soare, Ileana Chiriță, Al. Missir, Maria Neacșu — INVESTIGATION OF THE 4-QUINAZOLONE SERIES. THE N-SUBSTITUTED AMIDES OF 2-METHYL-4-QUINAZOLONE-3 (IL)-ACETIC ACID

The description is given of the synthesis of a new amide of 2-methyl-4-quinazolone-3(il)-acetic acid, N-substituted with differently substituted aromatic radicals. The synthesis consists in 1-[2 methyl-4-quinazolone (3)-acetyl]-3, 5-dimethylpyrazol aminolysis in the presence of an aromatic amine.

Incompatibilitățile antibioticelor cu soluții injectabile.

Nota II

Petra Ban, Maria Mihăilescu, Ștefania Mutu

Facultatea de Farmacie, București, Catedra de tehnică farmaceutică I

REZUMAT

S-au asociat 4 peniciline de semi-sinteză: ampicilina, metilcilina, cloxacilina, oxacilina — cu o serie de medicamente, curent folosite în practica medicală. S-a determinat activitatea antimicrobiană a asocierii obținute după 15 minute și 2 ore. În toate cazurile s-a demonstrat incompatibilitatea lor cu Lanatozidul C și compatibilitatea cu Romerganul, Plegomazinul, Riboflavina.

*Antibiotice
Injectii
Experiment*

Într-o lucrare anterioară am studiat asocierea Solvocilinului și a hemisuccinatului de cloramfenicol cu o serie de medicamente injectabile, curent folosite în practica medicală.

Asocierile obținute au fost analizate din punct de vedere al activității antimicrobiene. Studiul efectuat a scos în evidență incompatibilitatea Solvocilinului cu Miofilin, Fenobarbital, Hidrocortizon, Cedilanid — și compatibilitatea sa cu Romergan, Heparină.

Asocierea cu ampicilină, metilcilină conduce la o potențare a activității antimicrobiene, care în cazul ampicilinei este deosebit de marcată. Hemisuccinatul de cloramfenicol este incompatibil cu Romergan, Plegomazin, hemisuccinat de hidrocortizon și eritromicină.

Antibioticele, după cum se știe, prezintă numeroase avantaje terapeutice; ele sînt substanțe mai mult sau mai puțin polare, care conțin adesea grupări funcționale ce permit accentuarea polarității lor prin formarea de săruri de sodiu, de potasiu, ale acizilor organici, cloruri, sulfati etc.

Prin asocierea acestor antibiotice cu soluții perfuzabile care le scad polaritatea pot apărea precipitate imediat (ampicilină cu oxitettracilină, cloxacilină cu gentamicină), sau după o oră (kanamicină, carbenicilină, gentamicină, oxitettracilină, penicilină G cu amfotericină) (1, 2, 3).

În practica medicală se administrează adesea soluții perfuzabile asociate cu soluții injectabile, de multe ori prin același ac de seringă. În aceste cazuri pot avea loc reacții care nu se traduc prin fenomene vizibile,

dar care pot conduce la inactivarea antibioticelor sau pot rezulta chiar produse toxice.

Sînt însă cazuri cînd activitatea antibioticelor se însumează cu a preparatului injectabil și activitatea antimicrobiană crește.

Literatura de specialitate menționează inactivarea amestecurilor de meticilină-kanamicină, a streptomisinei cu soluții perfuzabile pe bază de electroliți, a tetraciclinelor cu Riboflavin, a penicilinei cu Heparină (2, 4).

Se mai știe că tetraciclinele formează chelați, lipsiți de acțiune antibacteriană cu ionii de calciu, magneziu, aluminiu, fier etc.

Experimental s-a demonstrat că la administrarea concomitentă a tetraciclinei, oxitettraciclinei, rondomicinei, vibramicinei cu sulfat feros, tetraciclina se resoarbe mai puțin cu 40—50%, oxitettraciclina cu 50—60% și rondomicina cu 90—90% (5).

Perfuzia cu pirolidinmetiltetraciclina (Solvocilin) la asociere cu Heparina precipită din cauza ph-ului, care ajunge la 5,1—6 (6, 7).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

S-au asociat 4 peniciline de semisinteză : meticilina, oxacilina, cloxacilina, ampicilina, cu o serie de medicamente injectabile, curent folosite în practica de spital : Romergan, Plegomazin, Lanatosid, Miofilin, Heparină, în soluții perfuzabile. S-a determinat activitatea antimicrobiană a acestor antibiotice prin scăderea zonelor de inhibiție, după 15 minute și după 2 ore de la asociere.

Ampicilina este o penicilină de semisinteză cu spectru larg, livrată de industria noastră de medicamente în flacoane conținînd echivalentul a 0,250 g, respectiv 0,500 g ampicilină. Este un antibiotic care acționează asupra unor serii de germenii grampozitivi și gramnegativi, larg folosit în infecții biliare, respiratorii, digestive, urinare etc., singur sau asociat cu alte soluții injectabile și perfuzabile.

Ampicilina, în prezența clorurii de sodiu 9‰, nu este stabilă (9, 10).

Pentru a determina compatibilitatea ampicilinei cu o serie de medicamente injectabile, curent folosite în terapeutică, s-a determinat, la sută, scăderea sau creșterea zonelor de inhibiție după 15 minute și după 2 ore.

Rezultatele sînt redată în tabelul I.

Tabelul 1

Ampicilina

Asocieri	Scăderea sau creșterea diametrului zonei de inhibiție la %, după :	
	15 minute	2 ore
+ Heparină	Nici o modificare	— 2,44
+ Romergan	+ 31,21	+ 26,34
+ Plegomazin	+ 28,70	+ 24,82
+ Lanatosid-C	— 7,81	— 17,00
+ Miofilin	+ 2,44	— 21,96
+ Riboflavin	+ 60,97	+ 58,33
+ Solvocilin	+ 156,00	+ 120,00
+ Clorură de sodiu 9‰	Nici o modificare	— 4,10
+ Lactat de sodiu 1/6M	— 50,10	— 61,25
+ Glucoză 50‰	— 22,30	— 32,10

Din tabel reiese compatibilitatea apicilinei cu Romergan, Plegomazin, Heparină, Riboflavin, Solvocilin. La unele dintre acestea se observă chiar o potențare a activității antimicrobiene care, după cum se observă în cazul Solvocilinelui, este deosebit de marcată. Din tabel mai reiese incompatibilitatea ampicilinei cu Lanatosid-C, Miofilin, lactat de sodiu 1/6M, glucoză 50⁰/₀₀, clorură de sodiu 9⁰/₀₀.

Meticilina este o penicilină de semisinteză, rezistentă la acțiunea penicilinazei, cu un spectru antimicrobian asemănător celui al penicilinei G. Se livrează în flacoane care conțin 1 g sare de sodiu a acidului 6—(2',6)—dimetoxibenzamidopenicilanic.

Meticilina este foarte sensibilă în mediu acid, iar în mediu alcalin relativ stabilă, după cum reiese din tabelul II (3).

Pentru a se stabili compatibilitatea meticilinei, s-a efectuat o serie de asocieri cu o serie de medicamente injectabile, curent folosite.

Rezultatele sint redade în tabelul III.

Tabelul II

Descompunerea meticilinei la temperatura de 25°C

pH	Pierdere activității	
	la %	timp, în ore
2,7	50	0,5
3,6	50	4,6
4,5	50	24
5,0	14	24
6,0—6,3	0	24
7,5	57	24
9,0	39	2

Tabelul III

Meticilina

Asocieri	Scăderea sau creșterea diametrului zonei de inhibiție la %, după :	
	15 minute	2 ore
+ Heparină	Nici o modificare	— 2,50
+ Romergan	+ 25,00	+ 25,00
+ Plegomazin	+ 25,15	+ 25,10
+ Lanatosid-C	— 5,89	+ 5,80
+ Miofilin	+ 15,60	+ 10,20
+ Riboflavin	+ 25,00	+ 25,00
+ Solvocilin	+ 12,82	+ 1,50
+ Glucoză 50 ⁰ / ₀₀	— 44,10	— 56,25

Din tabel reiese compatibilitatea meticilinei cu Romergan, Plegomazin, Miofilin, Riboflavin, Heparină, Solvocilin — și incompatibilitatea ei cu Lanatosid-C și cu soluție de glucoză 50⁰/₀₀.

Cloxacilina este o penicilină de semisinteză acido- și penicilinazo-rezistentă. Este livrată în flacoane conținând 0,250 g sau 0,500 g cloxacilina sodică.

Compatibilitatea cloxacilinei este redată în tabelul IV.

Din tabel reiese compatibilitatea cloxacilinei cu Romergan, Plegomazin, Heparină, Miofilin, Riboflavin și incompatibilitatea ei cu Lanatosid-C.

Tabelul IV

Cloxacilina		
Asocieri	Scăderea sau creșterea diametrului zonei de inhibiție la %, după :	
	15 minute	2 ore
+ Heparină	+ 21,52	+ 8,82
+ Romergan	+ 29,10	+ 29,10
+ Plegomazin	+ 17,70	+ 15,88
+ Lanatosid-C	- 5,89	- 5,89
+ Miofilin	+ 8,20	+ 3,88
+ Riboflavin	+ 29,00	+ 29,00

Oxacilina, penicilinazo- și acidorezistentă, are un spectru de acțiune asemănător celui al penicilinei G.

Este prezentată în flacoane de 0,275 g, respectiv 0,550 g oxacilină sodică (echivalent cu 0,250 sau 0,500 g oxacilină).

Pentru a se stabili compatibilitatea oxacilinei cu o serie de medicamente injectabile, s-a determinat scăderea sau creșterea zonelor de inhibiție la sută, după 15 minute și după 2 ore.

Rezultatele sînt redată în tabelul V.

Tabelul V

Oxacilina		
Asocieri	Scăderea sau creșterea diametrului zonei de inhibiție la %, după :	
	15 minute	2 ore
+ Heparină	- 4,77	- 3,77
+ Romergan	+ 24,20	+ 24,10
+ Plegomazin	+ 20,40	+ 20,80
+ Lanatosid-C	- 23,81	- 23,81
+ Miofilin	- 2,12	- 23,81
+ Riboflavin	+ 25,20	+ 25,00

Din tabel reiese compatibilitatea oxacilinei cu Romergan, Plegomazin, Riboflavin și incompatibilitatea cu Heparină, Lanatosid-C, Miofilin.

CONCLUZII

— S-au asociat medicamente injectabile, curent folosite, în practica medicală, cu penicilina de semisinteză : ampicilină, meticilină, cloxacilină, oxacilină.

— Studiul efectuat a demonstrat incompatibilitatea Lanatosidului-C cu toate penicilinele de semisinteză studiate.

— Cele 4 peniciline de semisinteză studiate sînt compatibile cu Romergan, Plegomazin, Riboflavină.

BIBLIOGRAFIE

1. PARKER E. A. — *Amer. J. Hosp. Pharm.*, 1967, 24, 434.
2. GREPPIN R. — *Schweiz. Apoth.—Ztg.*, 1968, 4, 141.
3. FLOUVET B., LECHAT P. — *Thérapie*, 1974, 29, 337.
4. SAVOPOL E. — *Practica farmaceutică*, 1963, v. I., 29.
5. MAZEY G., MORRAY I. — *Gyogyoszerészet*, 1975, 8, 286.
6. PRITCHARD J. C. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1964, 16, 487.
7. MAXIMESCU N., RAMETA MARIA — *Practica farmaceutică*, 1970, v. III, 97.
8. HUSSAR D. A. — *Amer. J. Pharm.*, 1967, 6, 215.
9. GALLELLI J. F. — *Amer. J. Hosp. Pharm.*, 1967, 24, 8, 425.
10. KIRANAKA P. K., FRAZIER A. G., GALLELLI F. F. — *Amer. J. Hosp. Pharm.*, 1972, 29, 4, 321.

Articol intrat în redacție la 19.X.1977

Indicele de clasificare : 615.779.93—915.2:615.417.2

SUMMARY

Petra Ban, Maria Mihăilescu, Ștefania Mutu — THE INCOMPATIBILITY OF ANTIBIOTICS WITH INJECTABLE SOLUTIONS. NOTE II.

Four semisynthetic penicillins: ampicillin, meticillin, cloxacillin and oxacillin, were associated with a number of drugs currently used in medical practice. The antimicrobial activity of the association was tested 15 minutes and 2 hours later. In all the cases incompatibility with Lanatozide C and compatibility with Romergan, Plegomazin and Riboflavin was demonstrated.

РЕЗЮМЕ

Петра Бан, Мария Михаилеску, Стефания Муту — НЕСОВМЕСТИМОСТЬ АНТИБИОТИКОВ С ВПРЫСКИВАЕМЫМИ РАСТВОРАМИ. СООБЩЕНИЕ I

Авторы исследовали сочетание 4 полусинтетических пеницилинов: ампицилина, метицилина, клоксацилина, оксацилина — и ряда лекарственных препаратов, обычно применяемых в медицинской практике. Антимикробная активность определялась спустя 15 минут и спустя 2 часа сочетания. При всех случаях была доказана их несовместимость с ланатозидом С и совместимость с ромерганом, плегомазином, рибофлавином.

RECENZIE

FARMACIA DE-A LUNGUL SECOLELOR

Samuel Izsák,

Editura Științifică și Enciclopedică, București, 1979, 419 p. (Enciclopedia de buzunar)

Recent, sub semnătura profesorului Samuel Izsák de la Institutul de medicină și farmacie din Cluj-Napoca, a văzut lumina tiparului, în Editura Științifică și Enciclopedică, „Farmacia de-a lungul secolelor“, lucrare cu atât mai interesantă cu cât ea abordează o tematică deficitară în economia publicațiilor de specialitate din ultimele decenii.

Autorul și-a asumat dificila sarcină de a „defrișa“ și rindui într-o concepție unitară cele mai semnificative date asupra istoriei farmaciei universale și românești din cele mai vechi timpuri și pînă în zilele noastre.

„Farmacia de-a lungul secolelor“ se derulează pe întinsul a 15 capitole, etapizarea fiind rezolvată pe criteriul cronologiei clasice, aplicate în mod curent de toți istoricii.

Primul capitol intitulat „Originele empiriei farmaceutice“ este încredințat perioadelor îndepărtate despre care s-a putut afla și vorbi prin intermediul descoperirilor arheologice.

Următoarele cinci capitole amintesc despre cunoștințele farmaceutice din vechiul Egipt și Mesopotamia, despre farmacia la chinezi. în vechea Indie, în Grecia antică, în perioada elenismului și la romani.

Perioada evului mediu este cuprinsă în trei subcapitole privind farmacia în Bizanț, farmacia arabă și farmacia medievală din Europa occidentală, în acest ultim subcapitol fiind înscrise și unele informații despre practica vindecătoare a băcanilor și aromatarilor din Muntenia și Moldova, precum și despre drogurile folosite pe teritoriul țării noastre de o parte și de alta a Munților Carpați.

Perioada Renașterii, dominată de spiritul vestitului gînditor și învățat Paracelsus, precursorul chimiei medicale și farmaceutice, este epoca unei înflori-toare literaturi medicale, farmaceutice și botanice, a elaborării primelor farmacopei și a înființării celor dintîi farmacii particulare.

În concepție similară este realizat și capitolul următor care reflectă farmacia secolului al XVII-lea, cînd „chimia se emancipase de alchimie prin teoria flogistică“, iar arsenalul terapeutic se îmbogățise cu noi și valoroase remedii minerale și vegetale.

Secolul al XVIII-lea, al luminilor, este dominat de noua concepție în chimie, elaborată de savantul francez Lavoisier, autor al unor descoperiri epocale. Caracteristică pentru această perioadă este trecerea treptată a preparării medicamentului, mai întîi, în întreprinderile manufacturiere și, mai tîrziu, în fabricile de produse chimice și farmaceutice. Farmacia din țara noastră va ține pasul cu cel impus de nivelul farmaciilor din țările apusene, proces ce se accentuează în a doua jumătate a secolului al XVIII-lea.

(Continuare la pag. 90)

Unele aspecte ale interacțiunii ampicilinei sodice cu baze de unguente hidrofile

I. Ban, Gh. Suci, Viorica Filipaș, Disciplina de tehnică farmaceutică,
Eva Bergner, Disciplina de microbiologie, I.M.F., Cluj-Napoca

REZUMAT

În lucrare se studiază interacțiunea dintre ampicilina sodică, hidrogelul de metilceluloză și pectină 5% tween, 80, PEG 300 + 4000 în proporție de 10:25 și asocierile acestor componente în patru baze de unguente. Pentru studiu s-au utilizat: testări microbiologice pe B. subtilis 2589, difuziunea prin membrană, proba de reologie și spectre în UV. Interacțiunea evidențiază modificări ale activității antibiotice, cu scădere mai accentuată la asocierea PEG-urilor. Se remarcă modificări ale difuziunii prin membrană, ale capacității de întindere. Spectrele în UV nu evidențiază formarea unor complecși stabili între ampicilina sodică și componentele asociate în unguente.

Ampicillinum Unguente

Într-o lucrare anterioară ne-am preocupat de studiul comportării ampicilinei sodice în baze de unguente hidrofile (1), având în vedere capacitatea mărită de cedare a antibioticelor din aceste baze (1, 2, 3). Din observațiile efectuate asupra unguentelor, la scurt timp după preparare, ca și pe parcursul conservării, s-au evidențiat unele modificări reologice, în special în privința capacității de întindere a unguentelor, ceea ce ne-a atras atenția asupra unor posibile interacțiuni.

În continuarea cercetărilor, ne-am propus să verificăm existența eventualelor interacțiuni ale ampicilinei sodice cu componentele bazelor de unguente și ale ampicilinei cu bazele. Metodologia de lucru a constat în determinări microbiologice pe germene test, pentru a urmări modificările activității antibiotice, utilizarea unor probe reologice de control, pentru a surprinde modificările de consistență a componentelor și bazelor la asocierea antibioticului, cedarea antibioticului de către agenții macromoleculari și bazele de unguente prin probe de dializă, prin spectre în UV.

PARTEA EXPERIMENTALA

Pentru efectuarea cercetărilor am luat în studiu hidrogelul de metilceluloză și pectină 5%, amestecul de PEG 300 + 4000 în proporțiile 10:25, stearatul de trietanolamină și tween-ul 80. Bazele de unguente au fost alcătuite din asocierile în proporții diferite ale acestora, alături de care s-au mai asociat și alte substanțe (tabelul I). În componentele bazelor, ca și în baze s-a încorporat ampicilina sodică în concentrație de 1%.

Pentru a evidenția influența componentelor bazelor și a bazelor asupra activității antibiotice am procedat la testarea activității microbiologice pe *B. subtilis* 2 589, utilizând metoda difuzimetrică (5). Din datele reprezentate în graficul din figura 1 se constată că activitatea antibiotică se menține la niveluri ridicate în hidrogelul de metilceluloză și pectină,

Tabelul I

Compoziția bazelor de unguente

Denumirea ingredientelor	Baza I	Baza II	Baza III	Baza VI
Hidrogel de metilceluloză	65	—	73	70
Hidrogel de pectină 5%	10	—	5	9
Stearat ^{um} trietanolamin ^{um}	18	25	21	21
Alcool cetilste ^{ar} ilic	7	15	—	—
Tween 80	—	—	1	—
PEG 285—313	—	10	—	—
PEG 4 000	—	25	—	—
Lanolină	—	10	—	—
Vaselină	—	10	—	—
Cetaceu	—	—	—	—
Apă	—	5	—	—

pentru probele conservate la +4°C. Astfel, după 7 zile această activitate se situează la aceeași valoare ca și cea a m^{ar}torului, adică de 100%, la 14 zile de la preparare se constată o scădere a activității antibiotice cu 40% în hidrogelul de pectină și 70% în hidrogelul de metilceluloză; după intervalul de 30 de zile, scăderile ajung la 140% în hidrogelul de pectină și la 160% în cel de metilceluloză. În PEG ampicilina suferă modificări

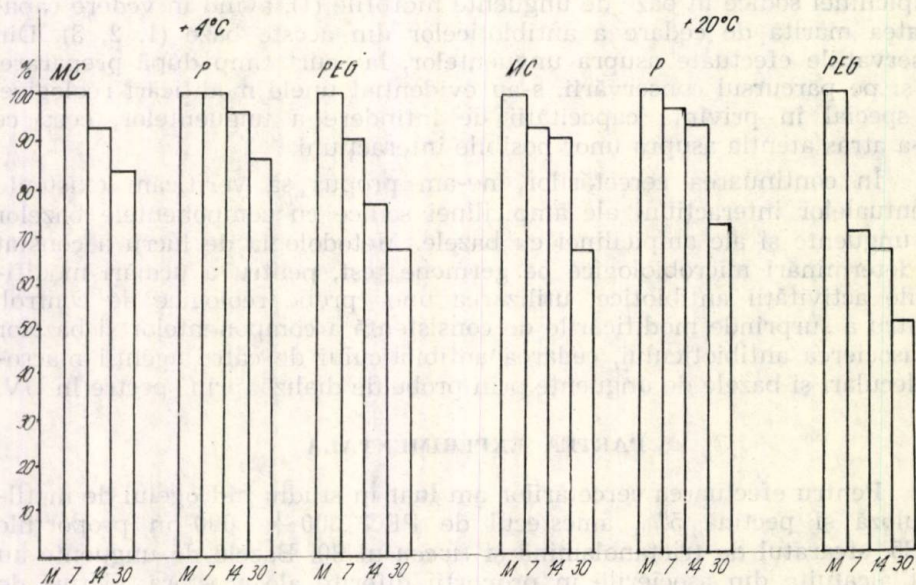


Fig. 1. — Activitatea antibiotică a ampicilinei în asociere cu componentele bazelor: M — m^{ar}tor; MC — hidrogel de metilceluloză 5%; P — hidrogel de pectină 5%; PEG — polietilenglicoli.

mai marcante ale activității antibiotice. Chiar după 7 zile se înregistrează scăderi cu 10%, peste 20% la 14 zile, iar după 30 zile de conservare activitatea antibiotică se păstrează doar în valoare de 66%.

Din graficul din figura 1 se mai poate observa că probele conservate la temperatura normală pierd într-o măsură mai accentuată acti-

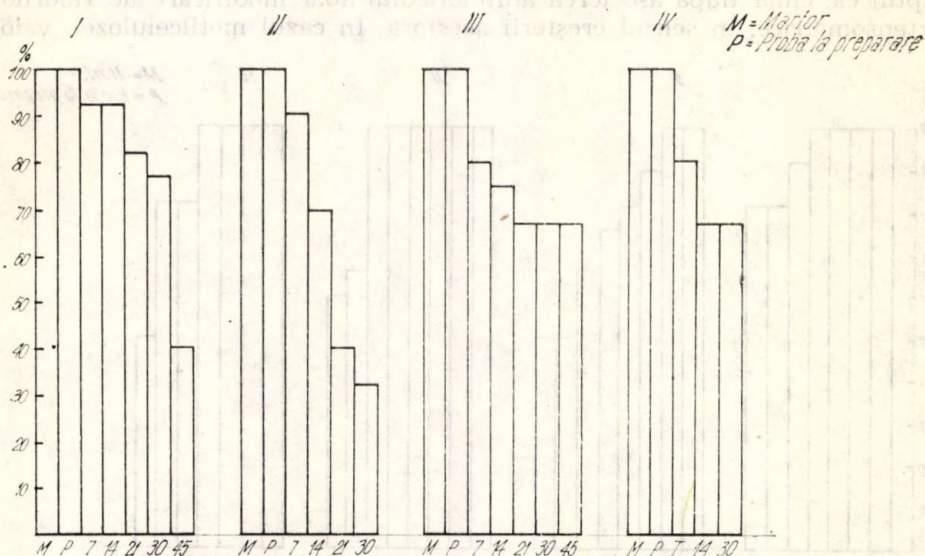


Fig. 2. — Activitatea antibiotică a unguentelor cu ampicilină, conservate la 20—30°C.

vităte, îndeosebi în cazul PEG la care în intervalul de la preparare pînă la 14 zile se înregistrează scăderi cu 25—30% sau 37% după 30 de zile. La această temperatură activitatea se păstrează în proporție de 98—95% în hidrogelul de pectină între 7 și 14 zile, iar pentru hidrogelul de metilceluloză 95—93%, pentru același interval.

În cazul unguentelor I—IV, activitatea antibiotică se menține la un nivel mai ridicat. Pentru cele conservate la temperatura camerei (graficul din fig. 2), o activitate antibiotică corespunzătoare se remarcă la unguentul I, care după 14 zile păstrează 92% din valoarea globală a activității. Unguentul II, în compoziția căruia s-au asociat PEG 300 și 4000, arată o scădere mai marcantă; după 7 zile scăderea activității antibiotice este de 10%, iar la 14 zile atinge cca 27%. Unguentele conservate la +4°C (graficul din fig. 3) evidențiază o activitate antibiotică mai ridicată față de temperatura normală, în special la unguentele III și I. Unguentul II prezintă și în acest caz o scădere de aproximativ 12% la 14 zile după conservare.

Din interpretarea rezultatelor microbiologice se desprinde faptul că metilceluloza și pectina manifestă o acțiune de protecție a activității antibiotice în cadrul bazelor. Se poate evidenția acest fapt la unguentele I, și îndeosebi la III, la care activitatea antibiotică se menține 100% la +4°C, timp de 45 de zile, iar la unguentul I tot 100%, o perioadă de 14 zile. Acest fenomen s-ar putea explica printr-o interacțiune a acestor compuși macromoleculari, care ar adsorbi la suprafața lor molecula ampicilinei, asigurînd o cedare gradată și totodată o conservare a activității antibiotice. PEG, dimpotrivă, manifestă o acțiune nefavorabilă asupra

activității antibioticului ; unguentul II, în componența căruia se asociază, înregistrează o scădere marcantă a nivelului antibiotic.

Au fost studiate, în continuare, modificările reologice pe care le suferă hidrogelul de metilceluloză și pectină 5% după încorporarea ampicilinei sodice (graficul din figurile 4 și 5). Din aceste grafice se observă faptul că, chiar după asocierea antibioticului apar modificări ale valorilor extensometrice, în sensul creșterii acestora. În cazul metilcelulozei, valo-

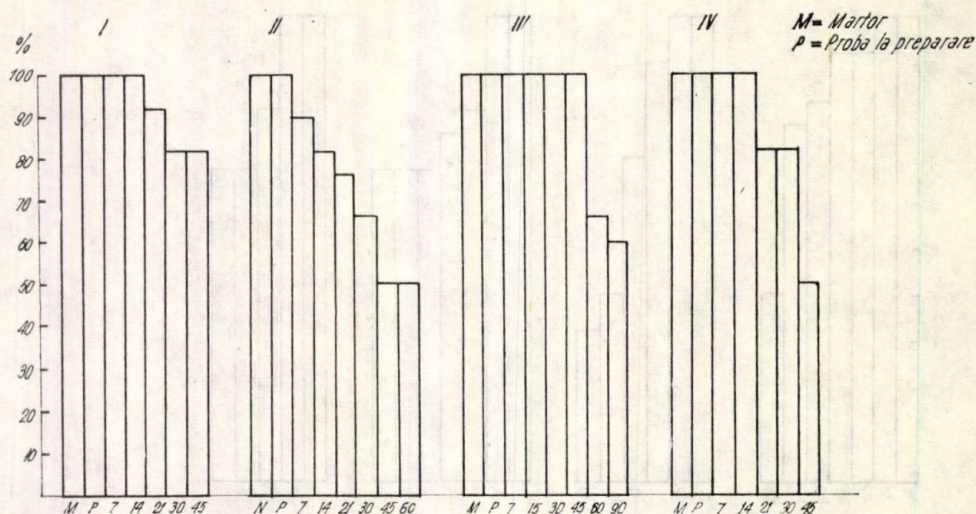


Fig. 3. — Activitatea antibiotică a unguentelor cu ampicilină, conservate la +4°C.

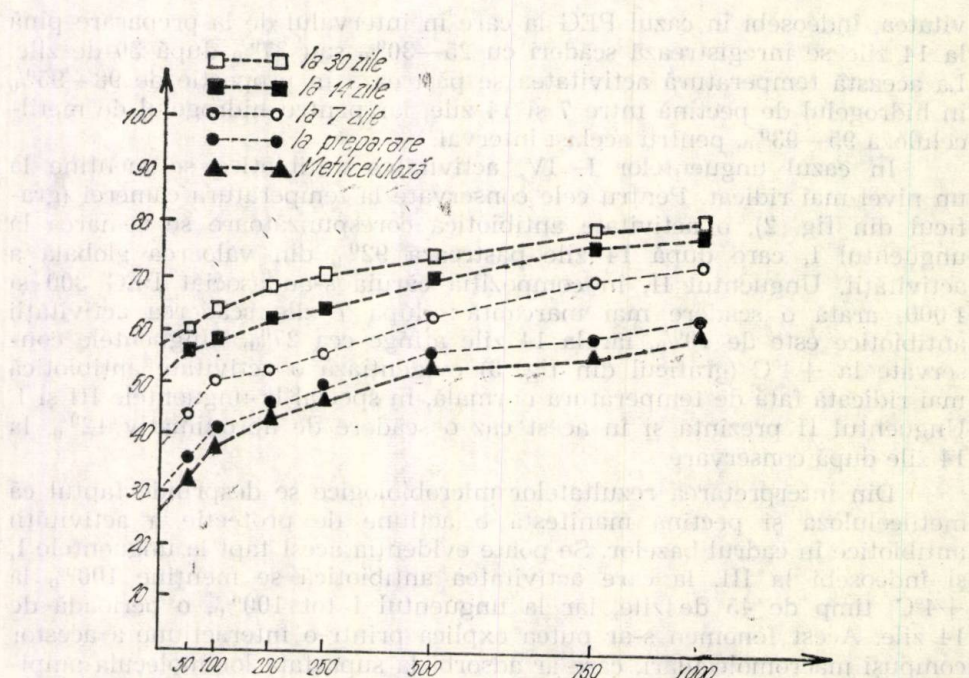


Fig. 4. — Capacitatea de întindere a hidrogelului de metilceluloză, în asociere cu ampicilina sodică.

rile se mențin mai strînse pe un interval de 30 de zile, iar la hidrogelul de pectină, modificările structurale sînt mai marcante.

O modificare a capacității de întindere se observă și în cazul unguentelor, capacitate care crește chiar la preparare și pe parcursul intervalului de 3 luni de conservare, așa cum se observă din graficul din figura 6. Valorile extensometrice ale unguentelor și în acest caz sînt mai ridicate, în general, decît al bazelor din care au fost preparate.

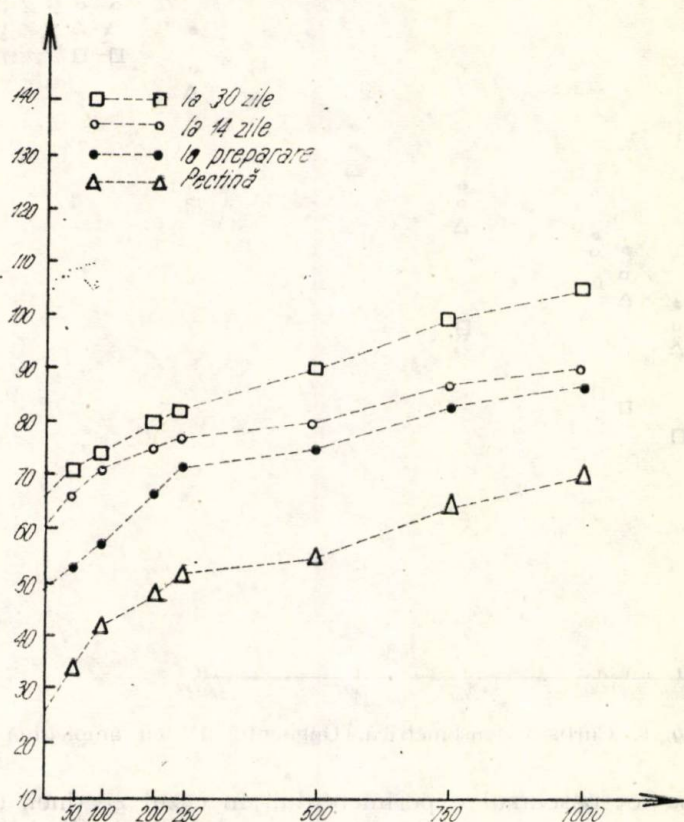


Fig. 5. — Capacitatea de întindere a hidrogelului de pectină, în asociere cu ampicilina sodică.

Aspectul reologic modificat, exprimat prin creșterea în general a capacității de întindere, ar demonstra un proces de interacțiune între ampicilina sodică, metilceluloză și pectină, precum și între acesta și bazele unguente.

Pentru a evidenția eventuala interacțiune, am utilizat și dializa prin membrană, folosind membrane de celofan, după metoda preconizată de K. Münzel (4). Determinările s-au efectuat la temperatura obișnuită, în soluție tampon pH=6. În afara asocierilor menționate, metilceluloza, pectina, tween 80, PEG, s-a urmărit influența asupra traversării prin membrană a unguentelor I—IV. Aprecierea cantitativă a ampicilinei traversate s-a exprimat în peniciline totale, fiind determinată după tehnica indicată de Farmacopeea română, ediția VIII-a, suplimentul III (5). Rezultatele obținute, exprimate procentual (%), în ampicilina difuzată sînt redată

în graficele din figurile 7 și 8. După cum se observă din grafice, difuziunea ampicilinei sodice după 30 de minute este de 51% iar la 4 ore atinge valoarea maximă de 85% ; după acest interval, ea rămâne aproape constantă, în jur de 80%. Față de curba de difuziune a ampicilinei, în asocierile efectuate (vezi graficul din fig. 7) se constată o micșorare a

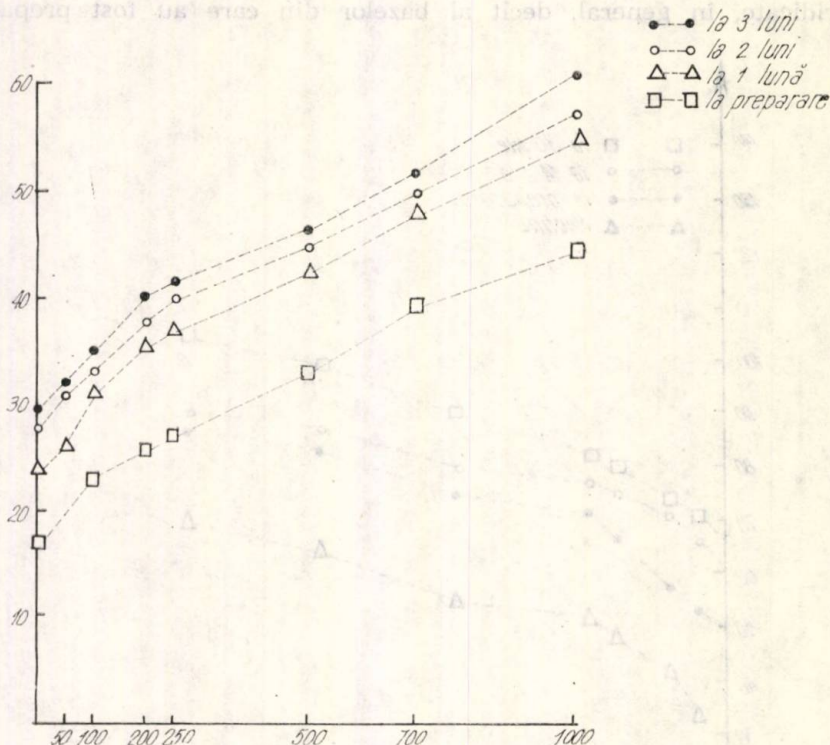


Fig. 6. Curba extensometrică. Unguentul IV cu ampicilină.

difuziunii pe tot parcursul experimentului. În cazul pectinei, difuziunea în primele ore este comparabilă cu cea a ampicilinei, fiind maximă la 8 ore, dar la un nivel de numai 68%. Metilceluloza influențează în mai mare măsură difuziunea, ajungându-se la concentrația maximă de abia 57%. Cele mai mici niveluri de difuziune s-au obținut în cazul PEG și *tween* 80, situându-se doar la 19,2%, respectiv 39%. Valorile scăzute de ampicilină din aceste asocieri s-ar datora, în cazul *tween*-ului 80, formării unor micle care înglobează molecula ampicilinei și care, datorită dimensiunilor, au o difuziune redusă. Pe lângă aceasta, pot interveni și interacțiuni de natură chimică, datorite grupărilor OH din PEG, care sînt citate drept incompatibile cu penicilina. În cazul stearatului de trietanolamină, concentrația maximă se constată după 5 ore, situându-se la 40%, după care înregistrează o scădere.

În ceea ce privește difuziunea din unguentele (vezi graficul din fig. 8) care includ în compoziția lor aceste ingrediente, se constată că nivelul de difuziune din bazele în care predomină ingredientele hidrofile (hidrogel de metilceluloză, pectină și stearat de trietanolamină) se situează la o valoare maximă de 60–61% (bazele III și IV), pe cînd din baza I,

în care se asociază și alcool cetilstearyllic, difuziunea este mai mică — 51% —, datorită componentei lipofile.

Din rezultatele obținute reiese că procesul de dializă a ampicilinei suferă modificări, fiind influențat de viscozitatea agenților asociați sau de formarea eventuală a unor complecși. Pentru elucidarea ultimei ipo-

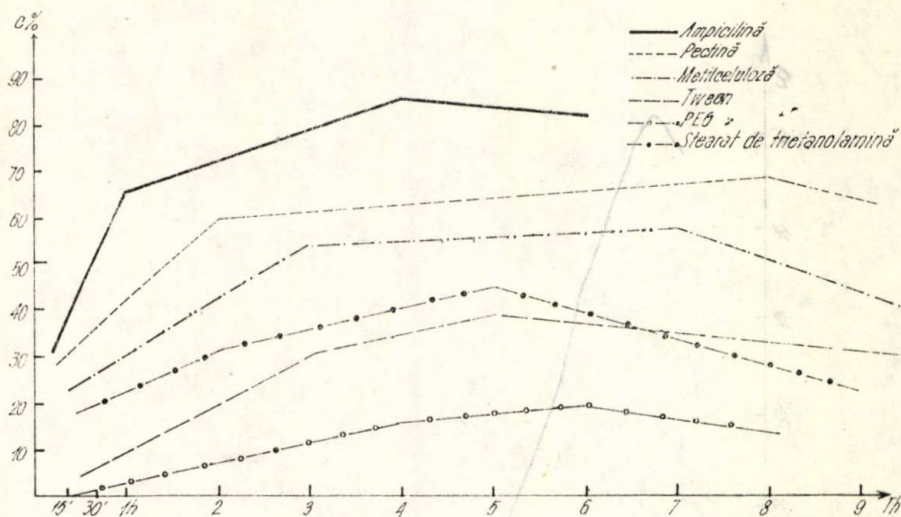


Fig. 7. — Dializa ampicilinei din componentele bazelor.

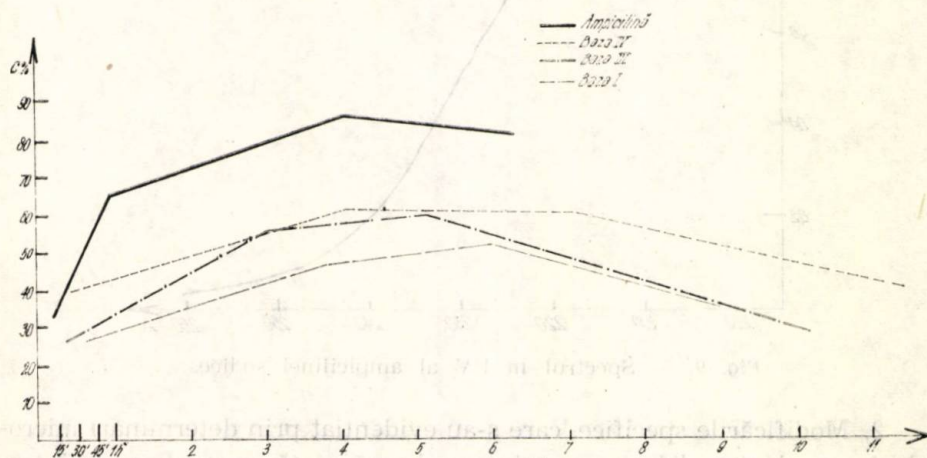


Fig. 8. — Dializa ampicilinei din bazele de unguente.

teze, s-a recurs la determinarea spectrelor în UV, ale agenților asociați cu ampicilina, considerind drept martor spectrul în UV al ampicilinei sodice.

Spectrele obținute nu prezintă modificări față de spectrul ampicilinei. Extincția maximă a ampicilinei în asocierile cu metilceluloza, pectina, amestec de PEG, tween 80 se păstrează la lungimea de undă de 206—208 mm, ceea ce denotă că între ampicilină și acești exipienți nu are loc formarea unor complecși stabili (graficele din figurile 9 și 10).

CONCLUZII

1. S-a cercetat interacțiunea care ar putea surveni între ampicilina sodică, unele baze de unguente hidrofile și între ampicilina sodică și componentele acestor baze (metilceluloza, pectina, *tween* 80, amestec PEG 300 + 4 000 și stearatul de trietanolamină).

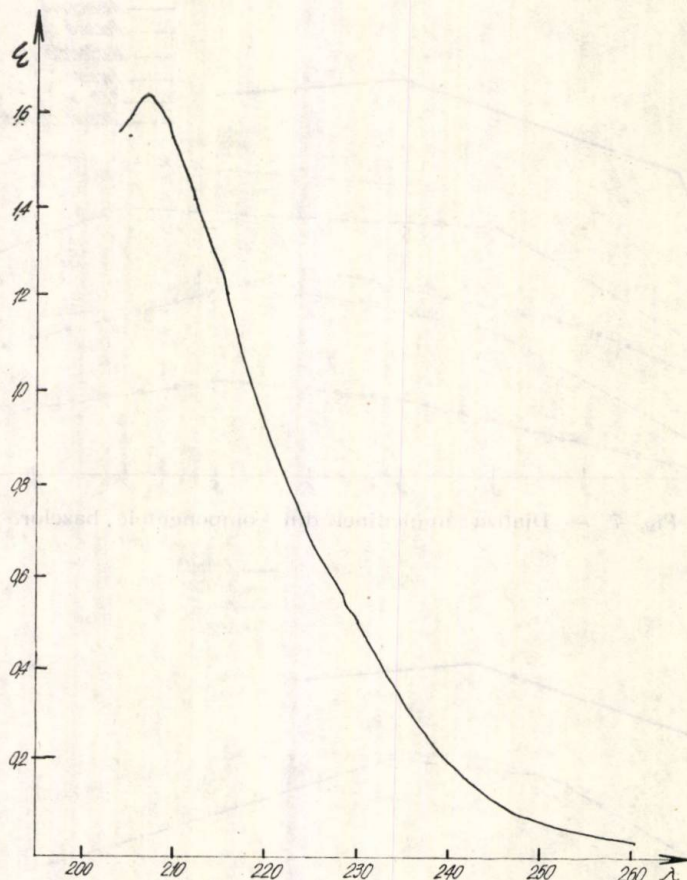


Fig. 9. — Spectrul în UV al ampicilinei sodice.

2. Modificările specifice, care s-au evidențiat prin determinări microbiologice, reologice, difuziunea prin membrană arată existența unor interacțiuni.

3. Între ampicilină, metilceluloză, pectină și PEG au loc interacțiuni, cu modificarea activității antibiotice. Scăderea activității antibiotice este mai accentuată în cazul PEG. Metilceluloza și pectina mențin activitatea antibiotică la un nivel ridicat, cu condiția ca probele să se păstreze la temperatura de $+4^{\circ}\text{C}$.

4. Natura acestor interacțiuni s-ar datora unor procese fizico-chimice de adsorbție a antibioticului sau de formare a unor adducți instabili.

5. Forma curbelor de dializă a ampicilinei sodice în prezența acestor agenți este în concordanță cu rezultatele obținute pe cale microbiologică (în sensul că dializa la metilceluloză și pectină este mai mare decât la PEG).

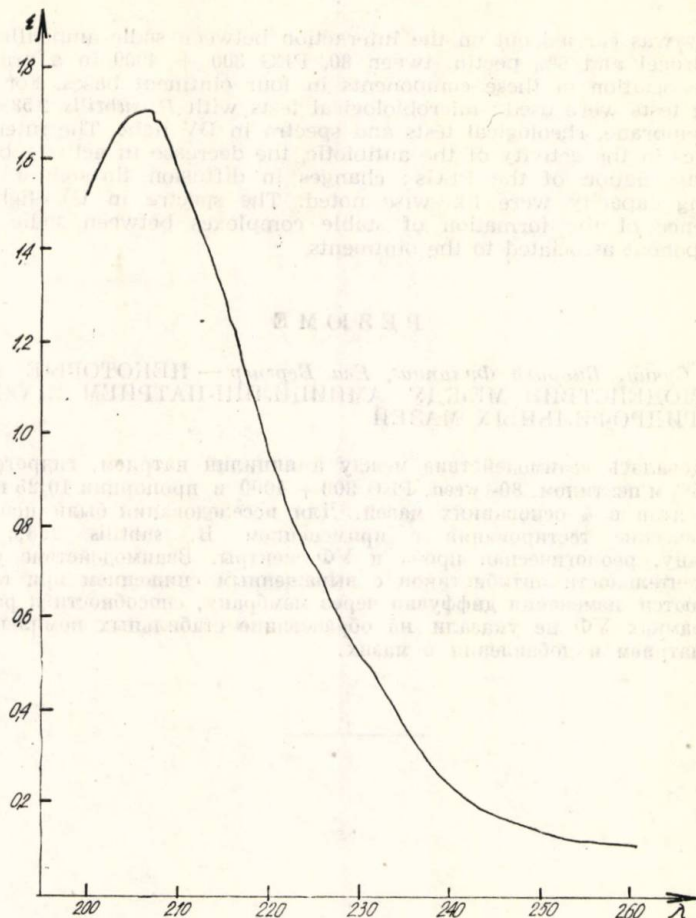


Fig. 10. — Spectrul în UV al hidrogelului de pectină + ampicilină sodică.

6. Din rezultatele obținute, reiese că metilceluloza și pectina pot constitui excipienți pentru unguentele cu ampicilină, pentru o utilizare limitată și conservate la temperatura de $+4^{\circ}\text{C}$.

BIBLIOGRAFIE

1. BAN I., SUCIU GH., FILIPAȘ VIORICA, ILEA LAURENȚIA, BERGNER EVA, POP L., FĂGĂRAȘAN E. — *Farmacia*, 1977, XXV, 1, 17.
2. BAN I., SUCIU GH., ILEA LAURENȚIA, BERGNER EVA — *Practica farmaceutică*, 1977, 75.
3. SAVOPOL E., BALIU ȘTEFANIA, BOTEANU SILVIA, COROI SANDA, SET-LACE EUFROSINA — *Farmacia*, 1966, XIV, 5, 277.
4. MÜNZEL K., BÜCHI J., SCHULTZ O. E. — *Galenische Praktikum*, 1959, p. 681.
5. * * * — *Farmacopeea română*, ediția a VIII-a, supl. III, 1972, Ed. medicală, București.

Articol intrat în redacție la 11.VIII.1978.

Indicele de clasificare : 615.779.932 Ampicilina : 615.415.7

SUMMARY

I. Ban, Gh. Suciu, Viorica Filipaş, Evar Bergner — SOME ASPECTS OF THE INTERACTION OF SODIC AMPICILIN WITH HDROPHIL OINTMENT BASES

A study was carried out on the interaction between sodic ampicillin, methyl-cellulose hydrogel and 5% pectin, tween 80, PEG 300 + 4000 in a proportion of 10:25 and association of these components in four ointment bases. For the study the following tests were used: microbiological tests with *B. subtilis* 2589, diffusion through a membrane, rheological tests and spectra in UV light. The interaction revealed changes in the activity of the antibiotic, the decrease in activity being more marked on association of the PEGs; changes in diffusion through a membrane and spreading capacity were like-wise noted. The spectra in UV light did not supply evidence of the formation of stable complexes between sodic ampicillin and the component associated to the ointments.

РЕЗЮМЕ

И. Бан, Г. Сучиу, Виорика Филипаш, Ева Бергнер — НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ АМПИЦИЛИН-НАТРИЕМ И ОСНОВАНИЯМИ ГИДРОФИЛЬНЫХ МАЗЕЙ

Исследовалась взаимодействие между ампицилин натрием, гидрогелем метил целлюлозы и 5%-м пектином, 80-tween, PEG 300 + 4000 в пропорции 10:25 и сочетания этих компонентов в 4 основаниях мазей. Для исследования были использованы: микробиологические тестирования с применением *B. subtilis* 2589, диффузия через мембрану, реологическая проба и УФ-спектры. Взаимодействие указало на изменения деятельности антибиотиков с выраженным снижением при сочетании с PEG. Отмечаются изменения диффузии через мембрану, способности к растяжению. Спектры в рамках УФ не указали на образование стабильных комплексов между ампицилин натрием и добавления в мазах.

O nouă metodă spectrofotometrică, pentru determinarea hidrogenului sulfurat din aer

T. Stan, Vasilica Antonescu, Eufemia Ștefănescu, Elvira Feraru

Laboratorul de toxicologie și chimie fizică,
Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

Noua metodă spectrofotometrică, pentru determinarea hidrogenului sulfurat din aer, are la bază reacția dintre hidrogenul sulfurat și p-fenilendiamină, în prezența unui oxidant și în mediu de acid clorhidric, cînd rezultă violetul Lauth, colorimetricabil. Rezultatele spectrale privind studiul cineticii reacției de condensare arată că intensitatea maximă a colorației este atinsă după 14 minute de la tratamentul probei recoltate și se păstrează timp îndelungat. Prezintă maximum de absorbție la 600 nm. Sensibilitatea este de 0,02 $\mu\text{g/ml}$.

Poluarea aerului
Spectrofotometrie
Hydrogenium

Printre factorii poluanți majori ai atmosferei (oxizi de azot, CO, SO₂ etc.) figurează și hidrogenul sulfurat. După Henderson și Haggard, prezența hidrogenului sulfurat în aer în concentrație de 600 ppm produce letalitatea în 30 de minute, 400 ppm prezintă pericolozitate mare asupra sănătății oamenilor, iar în concentrații mai mici provoacă fenomene de iritație; datele experimentale au arătat că iritația ochilor începe la expuneri de la 20 ppm (1).

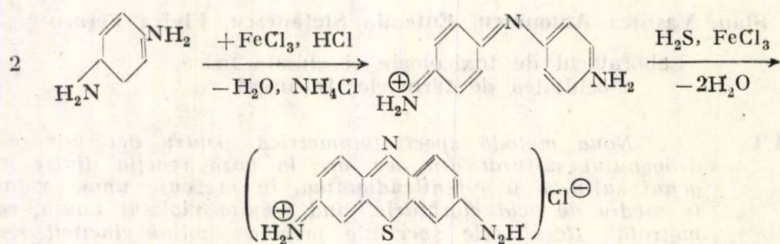
Normal, hidrogenul sulfurat este prezent în atmosferă, în condiții de emisie și circumstanțe de formare, în cantități infime (zecimi $\mu\text{g/m}^3$) și rareori se ridică la concentrații ce depășesc 100 $\mu\text{g/m}^3$ de aer (2). În schimb, el poate fi întâlnit în industria petrolieră, a cauciucului, la extragerea viscozei, în tunele, canale de scurgere, mine, rafinăriile de ulei, în ape sulfuroase, ca reactiv de laborator etc., în concentrații care pot fi foarte periculoase, constituind obiectul unor cercetări de analiza toxicologică, în scopul luării unor măsuri eficiente pentru protejarea sănătății oamenilor.

Dintre metodele preconizate pentru dozarea hidrogenului sulfurat din aer: nefelometrică (5), volumetrică (6), colorimetrică (5) etc., menționăm metoda colorimetrică elaborată de Jacobs și colab. (3), care are la bază reacția de formare a albastrului de metilen. Această metodă prezintă inconvenientul că etalonul se prepară din sulfură de sodiu, care hidrolizează ușor și, în consecință, nu prezintă stabilitate. Din această cauză,

Înainte de fiecare determinare este necesar să se facă o dozare iodometrică, pentru a se stabili conținutul de sulfură de sodiu din soluția etalon.

În lucrarea de față ne propunem elaborarea unei metode colorimetrice, pentru determinarea hidrogenului sulfurat din aer, care să dispună de un etalon cu o bună stabilitate în timp. În acest scop, s-au efectuat experimentări cu violetul Lauth (tiolină), produsul final al reacției dintre hidrogenul sulfurat și p-fenilendiamină, care au condus la rezultate satisfăcătoare.

Principiul metodei se bazează pe formarea tioninei, în urma reacției de condensare a hidrogenului sulfurat cu p-fenilendiamină în mediu clorhidric și în prezența unui oxidant :



Reactivii necesari

1. Soluție absorbantă de acetat de zinc 1%.
2. Soluție clorhidrică de p-fenilendiamină 0,1%: 0,10 g p-fenilendiamină se dizolvă în 100 ml acid clorhidric diluat 1:1.
3. Soluție de azotat de fier (III) 10%.
4. Soluția etalon: 0,1546 g tionină se dizolvă în 200 ml apă distilată; 1 ml = 0,1 mg H₂S. Prin diluare de 10 ori se obține soluția etalon de lucru, din care 1 ml = 0,01 mg H₂S.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Într-un microabsorbitor se aduc 5 ml soluție absorbantă de acetat de zinc 1% și se aspiră atmosfera de cercetat cu un debit de 1 litru pe minut. Conținutul microabsorbitorului se aduce cantitativ într-un balon cotate de 25 ml (prin spălări repetate cu cantități mici de apă), apoi se adaugă 1 ml soluție clorhidrică de p-fenilendiamină 0,1%, 1 ml soluție de azotat de fier (III) 10% și, după

agitare, se completează la semn cu apă distilată.

Curba de absorbție pentru etalon

Lungimea de undă (λ)nm	Extincția
530	0,055
540	0,072
550	0,095
560	0,112
570	0,147
580	0,150
590	0,175
600	0,180
610	0,137
620	0,060

După un repaus de 30 de minute, se determină densitatea optică a probei de analizat, la 600 nm, cuva de 1 cm, față de apă. Valoarea extincției se raportează față de o curbă etalon.

Pentru trasarea curbei etalon, într-o serie de baloane cotate a 25 ml se introduc 0,2—0,4—0,6—0,8 și 1 ml soluție etalon de lucru, corespunzător concentrațiilor de 2—4—6—8 și 10 μg hidrogen sulfurat și apoi se com-

pletează, la semn, cu apă. La una din probele scării etalon ($p_3=6 \mu\text{g H}_2\text{S}$) s-a determinat curba de absorbție, care a indicat un maximum la 600 nm. Datele experimentale, privind lungimile de undă pentru citirile consecutive în vederea stabilirii curbei de absorbție, reprezentarea sa grafică, sînt redată în tabelul I și figura 1 :

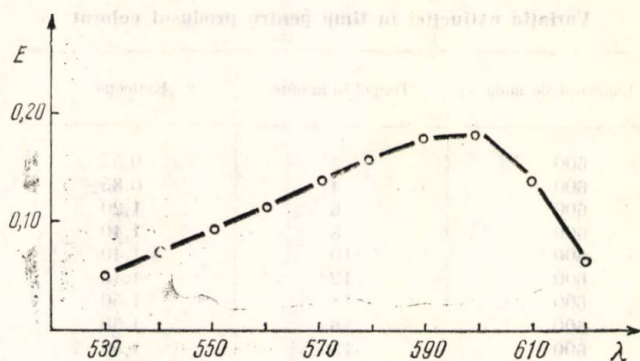


Fig. 1. — Reprezentarea curbei de absorbție

După stabilirea curbei de absorbție, s-a determinat densitatea optică a scării etalon la 600 nm, cuva de 1 cm, față de apă. Valoarea extincțiilor și reprezentarea grafică sînt redată în tabelul II și în figura 2 :

Tabelul II

Valoarea extincțiilor

Nr. probei	Concentrația în μg	Extincția
1	2	0,086
2	4	0,172
3	6	0,282
4	8	0,375
5	10	0,470

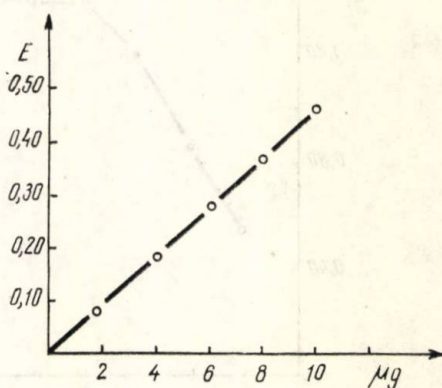


Fig. 2. — Curba de etalonare

Am urmărit totodată în timp intensificarea colorației, pentru proba de analizat, și am obținut maximum de intensificare a colorației după 14 minute, care se menține timp îndelungat.

Datele experimentale și reprezentarea grafică sînt redată în tabelul III și în figura 3 :

CONCLUZII

1. Metoda elaborată este simplă, sensibilă și specifică.
2. Etalonul preconizat de noi, preparat din produsul final al reacției de condensare dintre hidrogenul sulfurat și p-fenilendiamina, prezintă avantajul că scara etalon se prepară rapid, fără operații laborioase, fără adaos de reactivi și are o bună stabilitate în timp.

3. Curba de etalonare respectă legea Lambert-Beer.
4. Studiul cineticii reacției ne-a indicat că determinarea se poate efectua la 14 minute de la tratarea probei de analizat.

Tabelul III

Variația extincției în timp pentru produsul colorat

Lungimea de undă (λ)	Timpul în minute	Extincția
600	2	0,57
600	4	0,85
600	6	1,20
600	8	1,40
600	10	1,40
600	12	1,45
600	14	1,50
600	16	1,50
600	18	1,50
600	20	1,50
600	30	1,50
600	60	1,50

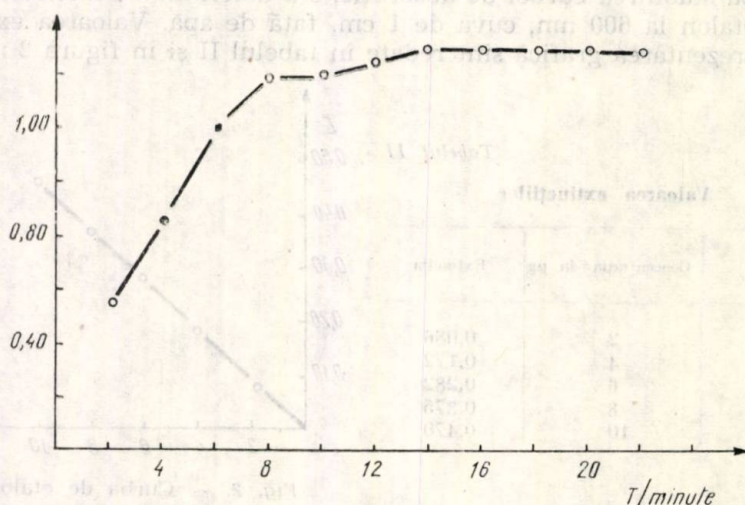


Fig. 3. — Reprezentarea datelor înscrise în tabelul III.

5. Metoda avînd sensibilitate mare ($0,02 \mu\text{g/ml}$) și specificitate bună, prezintă importanță practică, putînd fi aplicată cu succes la determinarea hidrogenului sulfurat din atmosferele industriale, poluate cu această noxă.

BIBLIOGRAFIE

1. ELKINS H. B. — The chemistry of industrial toxicology, ed. a 2-a, Ed. John Wiley and Sons Inc., New York, 1959.
2. CHOVIN P. — Physicochimie et physiopathologie des polluants atmosphériques, 1972. Paris, Laboratoire Central de la Préfecture de Police.
3. JACOBS M. B., BRAVERMAN M. M., HOCHHEISES S. — *Anal. Chem.*, 1957, 29, 1349.

4. NEGOIU D., KRIZA ANGELA — Poluanți organici în aer. Ed. Acad. R. S. România, București, 1977, p. 75—84.
5. STAN T., POPA I. — Toxicologie generală — Lucrări practice — Litografia I.M.F. București, 1978, p. 94—102.
6. THAYER V. R. — *Anal. Chem.*, 1971, 22, 75.

Articol intrat în redacție la 15.10.1978

Indicele de clasificare : 614.71 : 546.11

SUMMARY

T. Stan, Vasilica Antonescu, Eufemia Ștefănescu, Elvira Feraru — A NEW SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF HYDROGEN SULFIDE IN THE AIR

This new spectrophotometric method for the determination of hydrogen sulfide in the air is based upon the reaction between hydrogen sulfide and p-phenylenediamine in the presence of an oxidant and in a hydrochloric acid medium; the resulting Lauth violet can be measured by colorimetry. The spectra of the kinetics of the condensation reaction showed that a peak is reached after 14 minutes treatment of the sample and is maintained for some time. Maximum absorption occurred at 600 nm. Sensitivity was of 0,02 $\mu\text{g/ml}$.

РЕЗЮМЕ

Т. Стан, Василика Антонеску, Еуфемия Штефăнеску, Эльвира Ферару — НОВЫЙ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ СЕРНИСТОГО ВОДОРОДА В ВОЗДУХЕ

В основе нового спектрофотометрического метода количественного определения содержания сернистого водорода в воздухе лежит реакция между сернистым водородом и между р-фенилендиамином в присутствии окислителя и в среде соляной кислоты, когда получается фиолетовая окраска Лаута, поддающаяся измерению. Спектральные результаты исследования кинетики реакции конденсации указывают, что максимальная интенсивность окраски достигается через 14 минут после предварительной обработки пробы, отобранной и сохранявшейся долгое время. Наличие максимальной абсорбции при 600 мм; Чувствительность равна 0,02 мг-мл.

Secolului al XIX-lea, perioadă care reflectă începutul epocii moderne în formarea și dezvoltarea gândirii farmaceutice, ca și în desfășurarea practicii profesionale, i s-a acordat o cincime din carte. Este epoca începutului chimiei organice inaugurate de Wöhler și a marilor înfăptuiri în domeniul chimiei de sinteză și de extracție, obținute de o excepțională pleiadă de chimiști și farmaciști. Este epoca descoperirilor prestigioase în bacteriologie, obținute de Louis Pasteur și a statuării rolului farmacologici experimentale în medicină, consacrate de Claude Bernard. În această perioadă au luat naștere renumitele industrii de medicamente din Germania, Franța, Anglia, Elveția, Austria, S.U.A. etc. multe din ele și astăzi în ființă. În țara noastră doctorul Carol Davilla organizează cel dintâi învățământ medical și farmaceutic, iar doctorul farmacist Constantin C. Hepites tipărește prima farmacopee română, operă științifică monumentală. Rețeaua farmaceutică se dezvoltă de la 100 de unități (câte erau în Muntenia și Moldova în 1862), la circa 208, în 1900. Activitatea științifică și profesională este stimulată prin editarea de publicații periodice, înființarea de societăți și asociații, participarea la diferite manifestări naționale și internaționale.

Farmacia secolului al XX-lea, evul celor mai răsunătoare progrese în domeniul terapiei, este zugrăvită prin multitudinea fațetelor sale înnoitoare. Un spațiu larg s-a acordat dezvoltării farmaciei românești după 23 August 1944, reflectate în învățământ, industrie, cercetare, activități științifice (prin societăți, manifestări, publicații), aspecte organizatorice etc.

Consultarea materialului este ușurată de introducerea la finele volumului a unui indice de nume privind autorii mai importanți citați în text.

Cartea se încheie cu o amplă bibliografie utilizată de autor la întocmirea materialului, care poate servi însă și de sursă bibliografică celor ce abordează domeniul farmacoistoriei.

Trecînd peste faptul că lucrarea profesorului Samuel Izsák este tipărită în condiții grafice mai puțin reușite (hîrtie de calitate inferioară, copertă ștearsă, lipsa unui minim iconografic), trebuie să recunoaștem însă că ea reprezintă o prețioasă carte de referință, utilă tuturor celor ce doresc să fie informați asupra vastei și inepuizabilei lumi a farmaciei de pretutindeni și din toate timpurile.

Totodată, acest volum pe care-l salutăm cu multă satisfacție constituie o invitație directă adresată și altor farmacoistorici care, în spiritul indicațiilor date de tovarășul Nicolae Ceaușescu și cu sprijinul forurilor competente: Ministerul Sănătății, Academia de Științe Medicale, Editura Medicală, trebuie să treacă neîntîrziat la valorificarea trecutului farmaceutic progresist și a tradițiilor existente în această generoasă profesie, prin elaborarea primei monografii complexe privind istoria farmaciei din țara noastră.

Cercetări farmacodinamice asupra unor noi tioureide ale acidului 3,4,5-trimetoxibenzoic

Nota III

Elena Cristea, Al. Missir, V. Rizea, Magdalena Nichifor
Laboratorul de farmacodinamie, Facultatea de farmacie
(conducător: prof. dr. doc. D. Dobrescu), București

REZUMAT

S-au cercetat unele efecte farmacodinamice ale 13 noi derivați de tiouree, după determinări preliminare asupra toxicității acute, la șoarece. Substanțele au acțiune deprimantă moderată asupra SNC, influențează mai ales tranzitul intestinal stimulat de sulfatul de magneziu și modifică destul de slab glicemia. Toate substanțele scad colesterolul seric total și reduc metabolismul bazal la șobolan, dar cu intensități mai scăzute decât metiltiouracilul folosit ca substanță de referință.

Tiouracil
Farmacodinamie
Șobolan

În continuarea cercetărilor efectuate în seria tioureidelor acidului 3, 4, 5-trimetoxibenzoic am abordat studiul farmacodinamic a încă 13 noi derivați, denumiți convențional MS₁₄—MS₂₆, a căror structură este redată în tabelul I.

În urma rezultatelor obținute în testările anterioare (1, 2) s-au redus investigațiile la: determinarea acțiunii generale, cercetarea efectelor asupra SNC, studierea acțiunii asupra tractului digestiv (*in vivo*), stabilirea influenței asupra glicemiei, asupra colesterolemiei și asupra metabolismului bazal.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-au folosit suspensii apoase 1% ale substanțelor de studiat, cu adaos de gumă arabică de 0,2%.

S-au aplicat metodele curențe de cercetare în farmacologia experimentală (3), care sînt descrise succint odată cu prezentarea rezultatelor.

REZULTATE

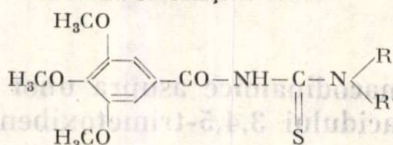
1. Acțiunea generală

Substanțele s-au administrat oral la loturi de cîte 5 șoareci, ținuți la post 12 ore și uniform repartizați după greutate și sex. Fiecare animal a fost introdus într-o cușcă de material plastic, fiind urmărit timp de două ore.

În cadrul acestei determinări s-au făcut și testări preliminare asupra toxicității acute a substanțelor, respectiv s-au administrat doze de 500 și 1000 mg/kilocorp, urmărindu-se și mortalitatea animalelor după 72 de ore.

Tabelul I

Structura substanțelor testate



Denumirea convențională	R	R'
MS ₁₄	-C ₆ H ₅	H
MS ₁₅	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅
MS ₁₆	-C ₆ H ₄ -CH ₃ (o)	H
MS ₁₇	-C ₆ H ₄ -CH ₃ (m)	H
MS ₁₈	-C ₆ H ₄ -CH ₃ (p)	H
MS ₁₉	-C ₆ H ₃ (CH ₃) ₂ (2,4)	H
MS ₂₀	-C ₆ H ₃ (CH ₃) ₂ (2,6)	H
MS ₂₁	-C ₆ H ₄ -OCH ₃ (o)	H
MS ₂₂	-C ₆ H ₄ -OCH ₃ (m)	H
MS ₂₃	-C ₆ H ₄ -OCH ₃ (p)	H
MS ₂₄	-C ₆ H ₄ -OC ₂ H ₅ (o)	H
MS ₂₅	-C ₆ H ₄ -OC ₂ H ₅ (m)	H
MS ₂₆	-C ₆ H ₄ -OC ₂ H ₅ (p)	H

Nici un șoarece n-a murit la cele două doze utilizate, de aceea în toate studiile întreprinse s-a aplicat doza de 100 mg/kilocorp (1/10 din doza cea mai mare).

Pentru aceasta nu s-a constatat nici o modificare a comportamentului șoarecilor, respirația a fost normală, la fel colorația tegumentelor, consumul de hrană etc.

2. Acțiuni asupra sistemului nervos central

2.1. *Acțiunea tranchilizantă* s-a studiat prin utilizarea testului axului în rotație și a testului de redresare. Substanțele de cercetat nu influențează capacitatea șoarecilor de menținere a echilibrului pe tija care se rotește cu 8 ture/minut și nici mișcările de agățare și echilibrare pe firul de sîrmă. Ca substanță etalon s-a folosit meprobumatul, care în doză de 100 mg/kilocorp oral produce pierderea capacității de menținere pe axul în rotație la 60% din animale și înlătură posibilitatea de redresare la 80% din șoarecii tratați.

2.2. *Acțiunea asupra motilității normale și asupra hipermotilității* s-a cercetat folosindu-se un actograf cu înscriere directă pe kimograf. Substanțele studiate diminuează mișcările spontane ale șoarecilor după o oră de la administrare la 40—80% din animale, cea mai activă fiind substanța MS₁₈, urmată de MS₂₂. După două ore, efectul lor scade.

Hipermotilitatea produsă de injectarea i. p. de amfetamină 5 mg/kilocorp este antagonizată la 60% din șoarecii tratați cu MS₁₈ și la 40% din animalele care au primit cu o oră înainte compușii MS₁₄, MS₁₉, MS₂₁,

MS₂₃, MS₂₅. Mai puțin activi au fost MS₁₆, MS₂₂, și MS₂₆. Fără efect s-au arătat MS₁₅, MS₁₇, MS₂₀ și MS₂₄ (tabelul II).

2.3. *Acțiunea analgezică* s-a studiat prin aplicarea unui stimul chimic, respectiv acid acetic 0,6%, injectat i.p. la șoareci tratați cu o oră înainte

Tabelul II

Acțiunea asupra motilității spontane și asupra hipermotilității

Substanța administrată	Motilitatea spontană Scădere % din numărul de animale		Hipermotilitatea dată de amfetamină – 5 mg/kilocorp Antagonizare % din numărul de animale	
	La o oră	La 2 ore	La 1/2	La 1 oră
MS ₁₄	40	30	40	40
MS ₁₅	60	20	0	0
MS ₁₆	60	20	20	20
MS ₁₇	20	40	0	0
MS ₁₈	80	60	60	40
MS ₁₉	60	40	40	40
MS ₂₀	40	60	0	0
MS ₂₁	60	60	40	40
MS ₂₂	60	40	20	20
MS ₂₃	70	50	40	40
MS ₂₄	40	30	0	0
MS ₂₅	40	40	40	40
MS ₂₆	60	40	20	20

cu substanțele de cercetat. S-au numărat contorsiunile apărute pe parcursul a 10 minute și s-a calculat numărul mediu de contorsiuni/animal, la fiecare lot. S-a folosit și un lot martor, care a primit numai acid acetic, și un lot tratat cu aminofenazonă 100 mg/kilocorp, oral.

Șoarecii din lotul martor au avut un număr mediu de 40,8 contorsiuni/animal. Compușii testați au avut un efect de scădere a răspunsului animalelor, cei mai activi fiind MS₂₁ și MS₁₄, care au diminuat numărul de contorsiuni cu 38% și respectiv 36%.

MS₁₆ a produs o scădere de 34% și MS₁₉ de 31%. Fără efect au fost MS₁₅, MS₂₀, MS₂₄ și MS₂₆.

Aminofenazona a scăzut numărul de contorsiuni cu aproximativ 43% și, față de ea, substanțele studiate au un efect analgezic destul de moderat (tabelul III).

2.4. *Influența asupra somnului barbituric* s-a testat injectând la lotul de șoareci tratați cu o oră înainte cu substanțele de cercetat, tiopental în doză de 50 mg/kilocorp, i.p. și măsurând durata somnului; s-a folosit și un lot martor, ale cărui animale au dormit în medie 18 minute.

Substanțele MS₁₆ și MS₁₈ au prelungit durata somnului dat de tiopental cu aproximativ 163% și respectiv 114%. Compușii MS₁₇ și MS₂₂ au crescut efectul hipnotic cu 80% și 50%. Fără efect asupra somnului barbituric au fost MS₁₄, MS₁₅, MS₁₉, MS₂₆, MS₂₁ și metiltiouracilul, în două de 100 mg/kilocorp oral (tabelul IV),

Au redus durata somnului indus de tiopental : MS₂₀ și MS₂₅.

3. Acțiunea asupra tractului digestiv

În vivo, s-a studiat la șoareci ținuti la post 20 de ore, care după tratamentul cu substanțele de cercetat, atropină, 0,1 mg/kilocorp oral sau papaverină 10 mg/kilocorp oral, la 45 de minute primesc prin gavaj

Tabelul III

Acțiunea analgezică față de stimulare chimică

Substanța	Stimul chimic (acid acetic injectat i.p.)	
	Numărul mediu de contorsiuni/șoarece	Reducerea numărului de contorsiuni %
MS ₁₄	26,20	36,00
MS ₁₅	41,00	0
MS ₁₆	27,0	34,00
MS ₁₇	36,0	11,76
MS ₁₈	28,0	31,37
MS ₁₉	27,9	31,00
MS ₂₀	40,4	0,98
MS ₂₁	25,1	38,00
MS ₂₂	32,0	21,56
MS ₂₃	40,2	1,47
MS ₂₄	37,5	8,08
MS ₂₅	35,0	14,21
MS ₂₆	38,5	5,63
Aminofenazona	23	43,62
--- (martori)	40,8	—

Tabelul IV

Acțiunea asupra somnului indus de tiopental

Substanța	Durata medie a somnului barbituric (în minute)	Efect %	
		Creștere	Scădere
MS ₁₄	17,20	—	4,44
MS ₁₅	17,80	—	1,11
MS ₁₆	47,40	163,00	—
MS ₁₇	32,40	80,00	—
MS ₁₈	38,60	114,44	—
MS ₁₉	17,00	—	5,55
MS ₂₀	14,60	—	18,88
MS ₂₁	18,80	4,44	—
MS ₂₂	27,00	50,00	—
MS ₂₃	22,40	24,44	—
MS ₂₄	20,60	14,44	—
MS ₂₅	14,00	—	22,22
MS ₂₆	16,80	—	6,66
Metiltiouracil	19,00	5,55	—
--- (martori)	18,00	—	—

0,2 ml/animal suspensie de cărbune 5% sau suspensie de cărbune la care s-a adăugat sulfat de magneziu 15%. După un sfert de oră se sacrifică șoarecii cu cloroform și li se excizează intestinul subțire cu stomac și cec. Se măsoară apoi lungimea totală a intestinului și distanța parcursă de pulberea inertă. Se calculează distanța străbătută de cărbune, exprimată procentual la animalele tratate și la martori.

La lotul de șoareci care au primit numai suspensia de cărbune, lungimea medie străbătută de acesta a fost de 63,07%. Substanțele studiate au o influență redusă asupra tranzitului normal al șoarecilor. Unele produc scăderea vitezei de deplasare a conținutului intestinal — cele mai active MS₂₄ și MS₂₃, o diminuează cu 26,27% și respectiv 25,95% — altele duc la ușoare creșteri a distanței străbătute de cărbune, care nu depășesc 13%. Atropina reduce viteza de străbătare a intestinului de către cărbune cu 42,68%, iar papaverina cu 18,97%.

Lotul de animale care primește suspensia de cărbune cu sulfat de magneziu prezintă un tranzit intestinal mai rapid și un conținut intestinal mult fluidificat, distanța străbătută de cărbune fiind de 94,60% din lungimea intestinului. Toate substanțele cercetate diminuează efectul de stimulare produs de sulfatul de magneziu, cele mai active fiind MS₁₉ și MS₂₂, ale căror procente de scădere a vitezei de deplasare a conținutului intestinal se apropie valoric de papaverină. Unele substanțe sînt slab active sau chiar inactive, ca MS₁₆ și MS₂₆ (tabelul V).

Tabelul V

Acțiunea asupra tranzitului intestinal, normal și stimulat

Substanța	Suspensie cărbune 5%			Suspensie cărbune 5% cu sulfat de magneziu	
	Distanța parcursă %	Efect %		Distanța parcursă %	Efect %
		Scădere	Creștere		Scădere
MS ₁₄	68,10	—	7,97	75,20	20,50
MS ₁₅	65,20	—	3,37	81,20	14,16
MS ₁₆	62,15	1,46	—	94,00	0
MS ₁₇	66,40	—	5,28	78,20	17,33
MS ₁₈	66,10	—	4,80	73,20	22,62
MS ₁₉	57,15	9,38	—	65,50	30,76
MS ₂₀	71,25	—	12,96	86,40	8,66
MS ₂₁	71,00	—	12,57	80,40	15,01
MS ₂₂	57,40	8,89	—	68,70	27,38
MS ₂₃	46,70	25,95	—	86,20	8,87
MS ₂₄	46,50	26,27	—	80,30	15,11
MS ₂₅	56,80	9,94	—	88,80	6,13
MS ₂₆	54,00	14,38	—	90,00	4,86
Atropină	36,15	42,68	—	40,00	57,71
Papaverină	51,00	18,97	—	65,00	31,28
— — — (martori)	63,07	—	—	94,60	—

4. Acțiunea asupra glicemiei

S-a studiat la șobolani albi, masculi, normali, care au fost sacrificați la o oră după administrarea substanțelor de cercetat și a metiltiouracilului. Dozarea glicemiei s-a făcut colorimetric, folosindu-se o-toluidina.

Glicemia la lotul martor a fost în medie egală cu 92,60 mg/100 ml ser. Substanțele MS₂₄, MS₂₆, MS₂₅, MS₂₂ și MS₁₇ au redus glicemia față de martori cu valori cuprinse între 18,57% și 35,20%. Substanțele MS₁₈, MS₁₉, MS₂₀ și MS₂₁ au crescut moderat conținutul în glucoză al serului șobolanilor tratați. Efectele slabe au produs ceilalți compuși. Metiltiouracilul scade glicemia cu 22,25% (tabelul VI).

5. Acțiunea asupra colesterolului seric total

S-a cercetat la șobolani albi, masculi, normali, care după o oră de la primirea substanțelor și a metiltiouracilului au fost sacrificați și li se colectează sângele. În serul clar separat se determină colesterolemia, folosindu-se reactivul Zurkowski (3).

Colesterolul seric total la martori a avut o valoare medie de 153,70 mg/100 ml ser. Substanțele studiate scad această componentă a singelui cu valori cuprinse între 8,00% și 26,02%. Cele mai active au fost MS₁₅, MS₁₇, MS₁₉ și MS₂₅; dintre acestea, MS₁₅ și MS₁₇ au efectul de scădere

Tabelul VI

Acțiunea asupra glicemiei la șobolan

Substanța	Glicemia (mg glucoză/100 ml ser)	Efect %	
		Scădere	Creștere
MS ₁₄	83,40	9,93	—
MS ₁₅	90,20	2,59	—
MS ₁₆	88,20	4,75	—
MS ₁₇	75,40	18,57	—
MS ₁₈	97,80	—	5,62
MS ₁₉	96,20	—	3,89
MS ₂₀	103,50	—	11,77
MS ₂₁	106,20	—	14,69
MS ₂₂	75,40	18,57	—
MS ₂₃	78,80	14,90	—
MS ₂₄	60,00	35,20	—
MS ₂₅	73,00	21,16	—
MS ₂₆	68,30	26,24	—
Metiltiouracil	72,00	22,25	—
— — — (martori)	92,60	—	—

a colesterolemiei mai mare decât metiltiouracilul, respectiv 26,02% și 25,14% față de reducerea de 18,08% produsă de acesta din urmă (tabelul VII).

Tabelul VII

Acțiunea asupra colesterolemiei, la șobolan

Substanța	Colesterol seric total (mg/100 ml ser)	Efect de scădere %
MS ₁₄	136,80	13,80
MS ₁₅	117,40	26,02
MS ₁₆	143,80	9,38
MS ₁₇	118,80	25,14
MS ₁₈	127,60	19,59
MS ₁₉	135,20	14,80
MS ₂₀	146,00	8,00
MS ₂₁	138,80	12,53
MS ₂₂	137,20	13,54
MS ₂₃	140,40	11,53
MS ₂₄	132,80	16,32
MS ₂₅	130,00	18,08
MS ₂₆	141,60	10,77
Metiltiouracil	130,00	18,08
— — — (martori)	158,70	—

6. Acțiunea asupra metabolismului bazal

S-a determinat la șobolani normali, ținuți la post 15 ore, la care s-a măsurat cantitatea de CO₂ expirată inițial și apoi la o oră și la două ore după tratarea cu substanțele de cercetat sau metiltiouracil. Valorile obținute au fost raportate la determinarea inițială.

Toți compușii testați scad metabolismul bazal la șobolan, cu valori diferite. Cei mai activi au fost MS₂₅, MS₁₆ și MS₁₇, care au produs scăderi în medie egale cu 26,06%, 25,30% și 23,33%. Restul substanțelor diminuează metabolismul bazal al animalelor tratate cu valori sub 20%.

Efectul metiltiouracilului este mai intens, reducerea medie pe oră fiind de 38,40% (tabelul VIII).

Acțiunea asupra metabolismului bazal, la șobolan

Substanța	Scăderea % a metabolismului bazal		Scădere medie/oră
	La o oră	La două ore	
MS ₁₄	17,35	10,37	13,86
MS ₁₅	10,52	18,12	14,32
MS ₁₆	32,14	18,46	25,30
MS ₁₇	30,50	16,27	23,33
MS ₁₈	19,60	3,23	11,42
MS ₁₉	6,38	12,25	9,32
MS ₂₀	5,17	13,55	9,36
MS ₂₁	15,51	24,40	19,96
MS ₂₂	17,00	12,05	14,52
MS ₂₈	23,70	8,50	16,10
MS ₂₄	16,90	12,80	14,85
MS ₂₄	24,62	27,50	26,06
MS ₂₆	7,60	28,05	17,82
Metiltiouracil	34,00	42,80	38,40

DISCUȚII

Substanțele cercetate fiind derivați de tiouree ar putea să prezinte efecte de tip antitiroidian. De aceea, după studierea acțiunii generale și a eventualelor efecte asupra SNC, au fost testate pentru efecte metabolice. Ca substanță de referință s-a folosit metiltiouracilul, medicament deosebit de activ ca antitiroidian, dar care are o toxicitate destul de mare (4, 5, 7).

Tioureidele studiate au o toxicitate acută scăzută și slabe acțiuni deprimante asupra SNC, deci prezența în molecula lor a restului de acid 3, 4, 5-trimetoxibenzoic nu imprimă efecte marcate de tip inhibitor asupra celulei nervoase. Structura de tioureidă le conferă efecte asupra metabolismului bazal, dar la compușii testați acestea nu sînt prea intense.

Toate substanțele sînt compuși N'-aril-substituiți ai tioureei, iar pe radicalul aromatic sînt prezente grupări metil, metoxi sau etoxi în pozițiile *orto*, *meta*, sau *para*.

Comparativ cu seria derivaților ce au radicali alifatici, aceste substanțe par să aibă efecte de intensitate mai scăzută (1, 2).

În cadrul izomerilor de poziție substituția în *orto* sau *para* este mai favorabilă pentru o acțiune deprimantă asupra SNC, iar în cazul compușilor alcoxisubstituiți, pozițiile *meta* sau *para* sînt mai avantajoase pentru apariția unor efecte farmacodinamice.

CONCLUZII

— Cele 13 noi tioureide ale acidului 3, 4, 5-trimetoxibenzoic au o toxicitate acută scăzută, deprimă moderat sistemul nervos central, au *in vivo* efecte antispastice reduse și modifică mai slab glicemia.

— Substanțele scad colesterolemia și metabolismul bazal la șobolan.

BIBLIOGRAFIE

1. CRISTEA ELENA, MURGU LUCIA, CRISTEA AURELIA, MISSIR AL. — *Farmacia (Buc.)*, 1978, 26, 1, 45.
2. CRISTEA ELENA, MISSIR AL., CONSTANTINESCU IOANA — Cercetări farmacodinamice asupra unor derivați de tiouree, Nota II (sub tipar).

3. DOBRESCU D. și colab. — Caiet de lucrări practice de farmacodinamie. Litografia I.M.F. București, 1978.
4. DOBRESCU D. — Farmacodinamie, ed. a II-a, Ed. didactică și pedagogică, București, 1977.
5. GOODMAN L., GILMAN A. — The pharmacological basis of therapeutic, Ed. McMillon Co. Londra — New-York, 1971.
6. MISSIR AL., CIONGA E., MIU C. — *Farmacia (Buc.)*, 1977, 25, 2, 123.
7. STROESCU V. — Farmacologie clinică, ed. a II-a, Ed. medicală, București, 1978

Articol intrat în redacție la : 11.X.1978.

Indicele de clasificare : 547.581.2 : 615—015

SUMMARY

Elena Cristea, Al. Missir, V. Rizea, Magdalena Nichifor — PHARMACODYNAMIC STUDY OF SOME NEW THIOUREIDS OF 3, 4, 5-TRIMETHOXYBENZOIC ACID. NOTE III

The pharmacodynamic effects of 13 new thiourea derivatives were studied after preliminary determination of acute toxicity in mice. The new substances depress the central nervous system moderately, modify glycemia slightly and influence especially the intestinal transit stimulated by magnesium sulfide. All the new substances lowered total serum cholesterol and reduce basal metabolism in the rat, but to a lesser extent than methylthiouracil used as reference.

РЕЗЮМЕ

Елена Кристя, А. Миссир, В. Ризя, Магдалена Никифор — ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ ТИОУРАЗИДОВ 3,4,5-ТРИМЕТОКСИ-БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ. СООБЩЕНИЕ III

Авторы исследовали некоторые аспекты фармакодинамического действия 13 новых производных тиомочевины после предварительного определения их острой токсичности на мышах. Производные обладают умеренным подавляющим действием на центральную нервную систему, влияя, главным образом, на кишечный транзит стимулированный сернокислой магнией, и достаточно слабо изменяют гликемию. Все эти препараты снижают общий сывороточный холестерин и восстанавливают основной метаболизм, но обладают более сниженной интенсивностью чем метилтиоурацил, применяемый в качестве реферативного препарата.

Furanocumarinele din *Peucedanum officinale* L.

M. Tămaș, Viorica Hodișan, Em. Făgărășan
Facultatea de farmacie, Cluj-Napoca

REZUMAT

Din rădăcina de *Peucedanum officinale* L., recoltat din flora spontană a județului Bihor, s-au izolat și determinat cantitativ total de furanocumarine (6,70%, raportat la material uscat). Prin cromatografie pe strat subțire s-a identificat peucedanina, xantotoxina, oreoselona și oxipeucedanina, iar pentru identificarea peucedaninei și bergaptolului s-a folosit și spectrul de absorbție în UV.

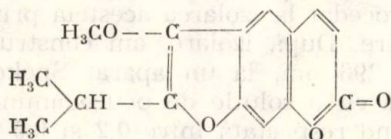
Prin metoda spectrofotometrică în UV s-a determinat conținutul de peucedanină (67,6%) din totalul de furanocumarine.

Plante

Spectrofotometrie

Furanocumarinele reprezintă un grup de substanțe naturale, farmacologic active, studiate mai cu seamă în ultimul timp, datorită multiplelor acțiuni biologice pe care le prezintă (3).

Peucedanina, $C_{15}H_{14}O_4$ (4-metoxi, 5-izopropil furocumarina) (1) a fost izolată de Schlater și Erdmann, cu 100 de ani în urmă, din rădăcina de *Peucedanum officinale* L.; apoi, Nikonov a izolat-o din *P. tauricum* Bess. și *P. ruthenicum*, iar Gupta din *Prangos pabularia* (3, 7).



Pentru peucedanină s-a descris o acțiune citostatică, iar din 1959, în U.R.S.S. a fost introdusă, în asociere cu tio-tepa, în tratamentul tumorilor maligne (5). DL_{50} , determinat la șoareci prin administrare perorală, este de 300 mg/kilocorp, iar sub formă de soluții injectabile uleioase, subcutanat DL_{50} este de 100 mg/kilocorp, neînregistrându-se acțiuni inhibitoare asupra hematopoiezei (5).

Administrarea asociată a peucedaninei cu tio-tepa a scos în evidență însumarea efectului acestor substanțe asupra tumorii Erlich și a carcinomului mamar (5).

În U.R.S.S. au fost studiate resursele naturale de peucedanină și localizarea ei în plante (2, 4, 6, 7).

Cu ocazia cartării plantelor medicinale din județul Bihor am identificat o stațiune nouă cu *P. officinale* (11), în apropiere de Marghita. Dată

fiind importanța medicinală a furanocumarinelor și în special a peucedaninei, ne-am propus izolarea, analiza calitativă și determinarea cantitativă a peucedaninei și a furanocumarinelor totale din rădăcina acestei specii.

Într-un studiu farmacobotanic anterior, efectuat asupra speciei *P. oreoselinum* (L.) Mnch. (10), am pus în evidență mai multe fracțiuni furanocumarinice, fără a le putea însă identifica. În prezenta lucrare arătăm că în *P. oreoselinum* nu se găsește peucedanină.

MATERIAL ȘI METODA

Planta a fost recoltată de la Viișoara Marghita (județul Bihor), în luna iunie, înainte de înflorire. Rădăcinile au fost tăiate în rondele, au fost uscate și apoi măcinate în vederea obținerii unei pulberi fine, ce a servit pentru analizele fitochimice.

Extragerea și izolarea furanocumarinelor am efectuat-o la un aparat Soxhlet, cu eter de petrol, timp de 6 ore. Soluția extractivă a fost concentrată la un volum mic și, prin păstrare la rece, se depun furanocumarinele totale (3, 7, 9). După filtrare și uscare pe CaCl_2 , am determinat gravimetric furanocumarinele totale.

Pentru analiza calitativă, am utilizat cromatografia pe strat subțire de silicagel G (Merck), în sistemul toluenacetat de etil-acid formic (5:3:1) (8) și identificare la lumină UV, înainte și după revelare cu o soluție alcoolică de KOH 2 N.

În paralel am aplicat și substanțele de referință : peucedamină, bergapten, xantotoxină, izopimpinelină, oxipeucedanină și oreoselonă.

Pentru confirmarea identității diferitelor fracțiuni, am mai efectuat și spectrul de absorbție în UV, după o prealabilă izolare a lor prin cromatografie preparativă pe strat subțire. Analizele spectrale au fost efectuate la un aparat Specord UV VIS și comparate cu spectrele prezentate în literatură (3).

Pentru determinarea cantitativă a peucedaninei din totalul de furanocumarine, am procedat la izolarea acesteia prin cromatografia preparativă pe strat subțire. După izolare, am construit o curbă etalon la lungimea de undă de 296 nm, la un aparat Spekol UV OP 2. Curba etalon a fost construită cu o soluție de peucedamină 0,01% în metanol, legea Lambert-Beer fiind respectată între 0,2 și 0,5 mg peucedamină.

Pe o cromatoplacă am aplicat pe o linie de start 0,25, 0,50, 0,75 și 1,0 ml dintr-o soluție 0,1% de furanocumarine totale în metanol. După dezvoltare, am identificat la lumină UV benzile orizontale corespunzătoare peucedaninei, am decupat silicagelul și l-am eluat cu metanol. După separarea silicagelului prin centrifugare, am adus soluția obținută, cu metanol, la 25 ml într-un balon cotat și am citit extincțiile la spectrofotometru, determinând conținutul în peucedanină cu ajutorul curbei etalon.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Conținutul mediu de furanocumarine totale din rădăcină este 6,70. Se prezintă sub formă de cristale aciculare, alb-gălbui.

Analiza calitativă a lor efectuată prin CSS relevă prezența a 6 fracțiuni, ce prezintă fluorescență caracteristică.

Dintre aceste fracțiuni am identificat peucedanina ($R_f = 0,75$), oreoselona ($R_f = 0,69$), xantotoxina ($R_f = 0,65$) și oxipeucedanina ($R_f = 0,33$). Pata cu valoare $R_f = 0,83$ a doua ca suprafață și intensitate a fluorescenței, nu este semnalată în literatură (3).

Analiza spectrului de absorbție în UV confirmă identitatea peucedaninei cu maxime la 259, 300 și 345 nm iar fracțiunea cu R_f 0,83, cu maxime la 268 și 312 nm, corespunde cu bergaptolul (3).

În urma determinării cantitative a peucedaninei prin metoda spectrofotometrică în UV, am găsit un conținut de 67,8% peucedanină, din totalul de furanocumarine.

CONCLUZII

— Am izolat și determinat cantitativ totalul de furanocumarine din rădăcina de *Peucedanum officinale*, recoltat din județul Bihor.

— prin cromatografie pe strat subțire am identificat peucedanina, xantotoxina, oreoselona și oxipeucedanina, iar pe baza spectrului de absorbție în UV am confirmat peucedanina și am identificat bergaptolul.

— Am determinat, prin metoda spectrofotometrică, cuplată cu separarea prin CSS, conținutul de peucedanină din totalul de furanocumarine.

BIBLIOGRAFIE

1. CAPOREALE G., BRECCIA A., RODOGHIERO G. — Prepn. Bio-Med. Appl., Labeled Mol. Proc. Symp., Vernice, 1964, p. 103.
2. KUVAEV V. B. — *Rastit. resursi.*, 1966, 2, 2, 223—230.
3. KUZNETSOVA G. A. — Prirodnie kumarini i furokumarini, Izd. Nauka, Lenin-grad, 1967.
4. LADIGHINA E. IA. — *Farmatsiya*, 1968, 17, 6, 25—33.
5. LARIONOV L. F. — Chimioterapia tumorilor maligne, Ed. medicală, București, 1963.
6. LESKOVA E. S. — *Bot. Zh.*, 1960, 45, 9, 1360—1362.
7. NIKONOV G. K., PIMENOV M. G. — *Rastit. resursi*, 1967, 3, 2, 248—250.
8. STAHL E. — Thin-layer chromatography, Springer-Verlag., Berlin-Heidelberg-New York, 1965.
9. TARPO ELENA, GHEORGHIU MARCELA, CONTZ O. — *Farmacia*, 1965, 13, 6, 331.
10. TAMAȘ M., HODIȘAN VIORICA, TIBORI G. — Cercetări farmacobotanice în vederea valorificării plantei *Peucedanum oreoselinum* (L.). Mnc. din flora spontană, Comunicare la U.S.S.M., Filiala Cluj, Cluj-Napoca, 22.V.1975.
11. * * * — Flora R.P.R., vol. VI, Ed. Academiei, R. P. Română, București, 1958.

Articol intrat în redacție la 24.VI.1978

Indicele de clasificare : 615.32 *Peucedanum*

SUMMARY

M. Tămaș, Viorica Hodișan, E. Făgărășan — FURANOCUMARINS IN PEUCEDANUM OFFICINALE L.

Furanocumarin was isolated from the root of *Peucedanum officinale* L., picked from the natural flora of the Bihor district. Quantitative determinations showed a total amount of furanocumarin of 6—70% per dry matter. By thin layer chromatography, peucedanin, xanthotoxin, oreoselon and oxypeucedanin were identified, also using the absorption spectrum in UV light for the identification of peucedanin and bergaptol. The latter method identified a peucedanin content of 67.6% of the total amount of furanocumarin.

РЕЗЮМЕ

В. Тэмаш, Виорика Ходишан, Е. Фэгэрашан — ФУРАНОКУМАРИНЫ, СОДЕРЖАЩИЕСЯ В *Pseucedanum* L.

Из корней растения *Pseucedanum officin.* L. входящего в состав спонтанной флоры уезда Бихор, был и выделены и подверглись количественному определению фуранокумарины (6,70% в сухом материале). При помощи тонкослойного хроматографического метода было установлено наличие пеукаданина, сантотоксина, ореоселона и оксипеucedина, а для идентификации пеуцеданина и дергантола был использован также и UV-спектр поглощения. При помощи спектрофотометрического метода УФ было подвергнуто количественному определению содержание пеуцеданина (67,6%) из всего количества фуранокумаринов.

Cercetări de morfoanatomie comparată la specii de *Rumex* L. Frunza. II. Pețiolul. a. Morfologie

Eliza Ghiuru

Laboratorul de botanică farmaceutică, Facultatea de farmacie, I.M.F.-Iași

REZUMAT

În continuarea cercetărilor de morfoanatomie efectuate de autori asupra aparatului vegetativ la genul *Rumex* L. din flora țării noastre (1), este prezentată frunza, analizându-se morfologia pețiolului la 21 de specii. Într-o lucrare precedentă (2) autorii s-au ocupat de studiul morfoanatomic comparativ al limbului foliar la aceleași specii, menționându-se contribuția lor la îmbogățirea datelor de ordin botanic, ca și importanța speciilor de *Rumex* din punct de vedere medicinal, alimentar, filogenetic etc.

Plante

Date de ordin istoric, materialul cu enumerarea speciilor și metoda de lucru sînt rediate în lucrarea anterioară, referitoare la studiul limbului (2 — și literatura).

REZULTATE

Pețiolul, la bază, pe o mică lungime, este comprimat dorso-ventral și extins lateral, alcătuiind o teacă scurtă; marginile acesteia se continuă cu partea bazală a ochreei. Teaca, bine dezvoltată, înconjoară tulpina, apoi treptat se îngroașă și astfel se conturează pețiolul. Pețiolul, obișnuit lung la frunzele bazale, devine scurt la cele superioare. Forma generală (în secțiune transversală) este semicirculară, cu o concavitate mai mult sau mai puțin proeminentă la fața superioară și rotunjită la cea inferioară; de la această formă s-au stabilit diferențierile conturului, de la o specie la alta. Pețiolul este străbătut în toată lungimea de striatii, pe care la unele specii se dispun perii. În lungul pețiolului, de la bază pînă la vîrf, se trece prin configurații diferite, forma caracteristică conturîndu-se către regiunea de mijloc, fiind și cea mai lungă. Secțiuni transversale, succesive, au arătat în mod frecvent forma turtită dorso-ventral, semilunară și semicirculară (la mijloc). Adesea, spre vîrf, pețiolului, coastele adaxiale-abaxiale se prelungesc în două aripioare, simetrice sau asimetrice.

Pentru precizarea conturului pețiolului se dau unele date ajutoare. Cele două fețe prezintă proeminențe mai mari sau mai mici, constituind coastele, separate prin denivelări sau valecule. Coastele, după poziția

lor, pot fi : — de la fața adaxială (superioară) : coasta median adaxială, coastele latero-adaxiale, situate de-o parte și de alta, și două coaste adaxiale-abaxiale, dispuse în unghiul ce se formează între fața superioară și inferioară ; — de la fața abaxială (inferioară) : coasta median-abaxială și coastele latero-abaxiale. Partea adaxială poate fi apreciată : A) după poziția față de un plan tangențial, cînd este : 1. mai mult sau mai puțin plană (coastele sînt aproximativ tot atît de înalte) ; 2. ușor înălțată (coasta mediană este mai ridicată) și 3. depresionară, cu aspectele : a) ușor adîncită ; b) convacă ; c) sub formă de jgheab ; B) după lărgime : 1. foarte largă ; 2. ușor largă ; 3. îngustă. Partea abaxială fiind totdeauna mult proeminentă, imprimă forma pețiolului.

Pentru o succintă expunere și o analiză comparativă, încadrăm conturul pețiolului de la cele 21 de specii de *Rumex* analizate în diferite forme geometrice (se consideră nivelul de mijloc și coastele de pe fața inferioară, acestea fiind mai dezvoltate ; numărul lor se trece în paranteză).

1) Semicirculară, cu fața abaxială : rotunjită sau poligonală — *R. alpinus* (7—9), *R. patientia* (7-multe), *R. kernerii* (7—9) ; pătratică — *R. obtusifolius* (7—9) ; *R. pulcher* (5—7), *R. conglomeratus* (3—5) ; dreptunghiulară — *R. stenophyllus* (5—7) ; *R. hydrolapathum* (7—9), *R. tuberosus* (3—5), *R. maritimus* (3—5) ; triunghiulară, cu proeminarea coastei median- abaxială — *R. limosus* (5—7), *R. sanguineus* (5—7), *R. domesticus* (7—9), *R. orientalis* (5—7) ; 2) Eliptică : cu coaste mici — *R. crispus* (7—9) ; cu coaste mari — *R. confertus* (9-multe). 3) Triunghiulară : cu coaste proeminente — *R. arifolius* (5—7), *R. acetosa*, (5—7) ; cu coaste puțin proeminente — *R. thyrsiflorus* (5—7). 4) Triunghiular-cordat : *R. acetosella* (3—5). 5) Rotund : *R. scutatus* (3—5).

CONCLUZII

Din datele prezentate asupra conturului pețiolului, se precizează forma generală (vezi planșa din figura 1), ce poate fi considerată drept criteriu morfologic ajutător în determinarea speciilor. De aceea, redăm pe secțiuni (3) și comparativ forma pețiolului la 21 de specii de *Rumex*, mai întîi la speciile apropiate taxonomic, aceasta putînd constitui un element diferențial (fața abaxială se prescurtează — f.ab.).

Secțiunile I și II, *R. scutatus*-rotundă (vezi 2) și *R. acetosella*-triunghiular-cordată (vezi 3), formele sînt evident diferite. *R. tuberosus*-semicirculară cu f. ab. dreptunghiulară (vezi 1) se diferențiază de toate speciile ; *R. arifolius*, *R. acetosa*, *R. thyrsiflorus*-triunghiulară (vezi 4—6) au forma pețiolului mai mult sau mai puțin asemănătoare.

Secțiunea III, *R. confertus*-eliptică (vezi 12) și *R. kedneri*-semicirculară cu f. ab. rotunjită (vezi 13) ; *R. alpinus*-semicirculară cu f. ab. rotunjită (vezi 14) ; *R. orientalis*-semicirculară cu f. ab. triunghiulară (vezi 15) și *R. patientia*-semicirculară cu f. ab. rotunjită (vezi 16) ; *R. conglomeratus*-semicirculară cu f. ab. pătratică (vezi 17) și *R. sanguineus*-semicirculară cu f. ab. triunghiulară (vezi 18) ; *R. hydrolapathum*-semicirculară cu f. ab. dreptunghiulară (vezi 19) și *R. crispus*-eliptică (vezi 20) ; *R. domesticus* se izolează de celelalte specii printr-un contur al f. ab. pronunțat triunghiular (vezi 21).

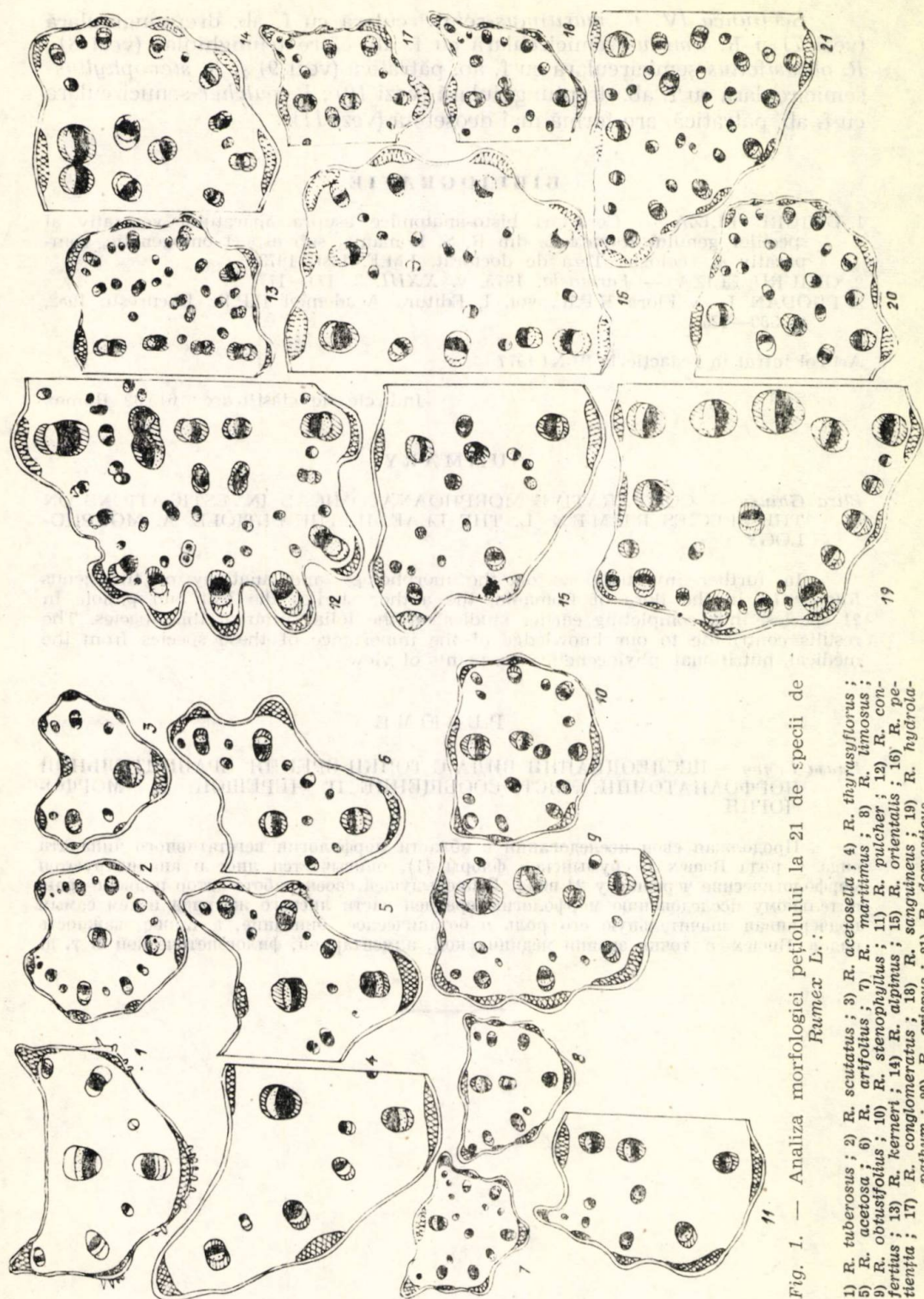


Fig. 1. — Analiza morfologici petiolului la 21 de specii de *Rumex* L.:

- 1) *R. tuberosus* ; 2) *R. scutatus* ; 3) *R. acetosella* ; 4) *R. thyrsiflorus* ;
- 5) *R. acetosa* ; 6) *R. arifolius* ; 7) *R. maritimus* ; 8) *R. timosus* ;
- 9) *R. obtusifolius* ; 10) *R. stenophyllus* ; 11) *R. pulcher* ; 12) *R. confertus* ; 13) *R. kernerii* ; 14) *R. alpinus* ; 15) *R. orientalis* ; 16) *R. peltifolia* ; 17) *R. conglomeratus* ; 18) *R. sanguineus* ; 19) *R. hydrolapathum* ; 20) *R. crispus* ; 21) *R. domesticus*.

Secțiunea IV. R. maritimus-semicirculară cu f. ab. dreptunghiulară (vezi 7) și *R. limosus*-semicirculară cu f. ab. către triunghiular (vezi 8); *R. obtusifolius*-semicirculară cu f. ab. pătratică (vezi 9) și *R. stenophyllus*-semicirculară cu f. ab. dreptunghiulară (vezi 10); *R. pulcher*-semicirculară cu f. ab. pătratică, are formă mai deosebită (vezi 11).

BIBLIOGRAFIE

1. GHIURU ELIZA — Cercetări histo-anatomice asupra aparatului vegetativ al speciilor genului *Rumex* L. din R. S. România, sub aspect ontogenetic, comparativ și ecologic, Teză de doctorat, I.M.F. Iași, 1973.
2. GHIURU ELIZA — *Farmacia*, 1975, v. XXIII, 3, 171—177.
3. PRODAN I. — *Flora R.P.R.*, vol. I, Editura Academiei R.P.R., București, 1952, p. 380—425.

Articol intrat în redacție la 27.XI.1977

Indicele de clasificare : 615.32 Rumex

SUMMARY

Eliza Ghiuru — COMPARATIVE MORPHOANATOMICAL INVESTIGATIONS ON THE SPECIES *RUMEX* L. THE LEAF. II. THE PETIOLE. A. MORPHOLOGY

In further investigations on the morphology and anatomy of the genus *Rumex* L., in the flora of Romania, the author studies the leaf and petiole in 21 species, thus completing earlier studies on the foliar limb of this species. The results contribute to our knowledge of the importance of these species from the medical, nutritional, phylogenetic, etc. points of view.

РЕЗЮМЕ

Елиза Гиуру — ИССЛЕДОВАНИЯ ВИДА С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ СРАВНИТЕЛЬНОЙ МОРФОАНАТОМИИ. ЛИСТ, СООБЩЕНИЕ II. ЧЕРЕШОК. А. МОРФОЛОГИЯ

Продолжая свои исследования в области морфологии вегетативного аппарата вида у рода *Rumex* L. румынской флоры (1), описывается лист и анализируются морфологические черешки у 21 вида. В предыдущей своей работе автор подверг сравнительному исследованию морфологию средней части листового же вида и тем самым подчеркивая значительную его роль в ботаническое описание, а также важность видов *Rumex* с точки зрения медицинской, алментарной, филогенетической и т. д.

Cercetări de morfoanatomie comparată la specii de *Rumex* L. Frunza. III. Ochreea

Eliza Ghiuru

Laboratorul de botanică farmaceutică, Facultatea de farmacie, I.M.F.-Iași

REZUMAT

Cercetările efectuate de autoare asupra frunzei la speciile genului *Rumex* L. din flora României au fost prezentate în lucrări anterioare, referitoare la studiul limbului (3), al pețiolului (4) și ontogeneza ochreei (2). În nota de față se analizează ochreea din punct de vedere morfo-anatomic, încercând prin aceasta să se aducă o completare la studiul frunzei. Ochreea, formațiune foliară puțin cercetată la acest gen, se analizează la 21 de specii de *Rumex*, iar prin observațiile comparative a elementelor histologice diferențiale se aduce o contribuție utilă în taxonomie.

Plante

Date bibliografice și metoda de lucru se dau în lucrarea anterioară (2 — și literatura).

REZULTATE

Ochreea este o formațiune foliară membranoasă, caracteristică familiei *Polygonaceae*, cu rol de protecție a frunzelor tinere. Se diferențiază la partea adaxială și puțin laterală a pețiolului. În timp ce frunza se organizează în involut, ochreea care adăpostește frunza următoare se dezvoltă la partea opusă, realizându-se o învelire perfectă. Într-o secțiune transversală printr-un complex foliar (planșa din fig. 1—1) se poate urmări pețiolul (P_1) unei frunze și ochreea (O_1) care învelește frunza următoare (L_2). Aceasta posedă ochreea (O_2) ce adăpostește o frunză mai tină.

Morfologic, ochreea poate avea forme diferite, după vîrsta și felul frunzei, astfel: 1) la frunzele în stadiu de rozetă din primul an de vegetație, ca și la lăstarii floriferi tineri, ea poate fi de formă; a) *cilindro-conică închisă* sau ca un deget de mînușă (vezi 2 a, CIV); b) *cilindro-conică deschisă* (vezi OIII). Atunci cînd frunza atinge un oarecare grad de dezvoltare și nu mai este necesară protecția ochreei, prin creștere o rupe și o depășește. Ochreea rămîne sub forma unui guler oblic, prelung, care treptat se sfîșie și ia aspect de: c) *ochreea fimbrată* (vezi OII). Sfîșierea se produce în lungul fasciculelor conducătoare, prin

distrugerea ţesuturilor parenchimatoase. 2) Pe tulpina floriferă ochreea este o formaţiune cilindrică, înconjurînd tulpina la noduri, care apoi se prelungeşte, luînd forme variate după : nivel de inserţie a frunzelor şi vîrstă (vezi 3, *R. acetosa*).

Observînd o plantă de *R. obtusifolius*, recoltată primăvara (29.IV vezi 2 a) se disting trei frunze libere, iar a patra şi următoarele (vezi

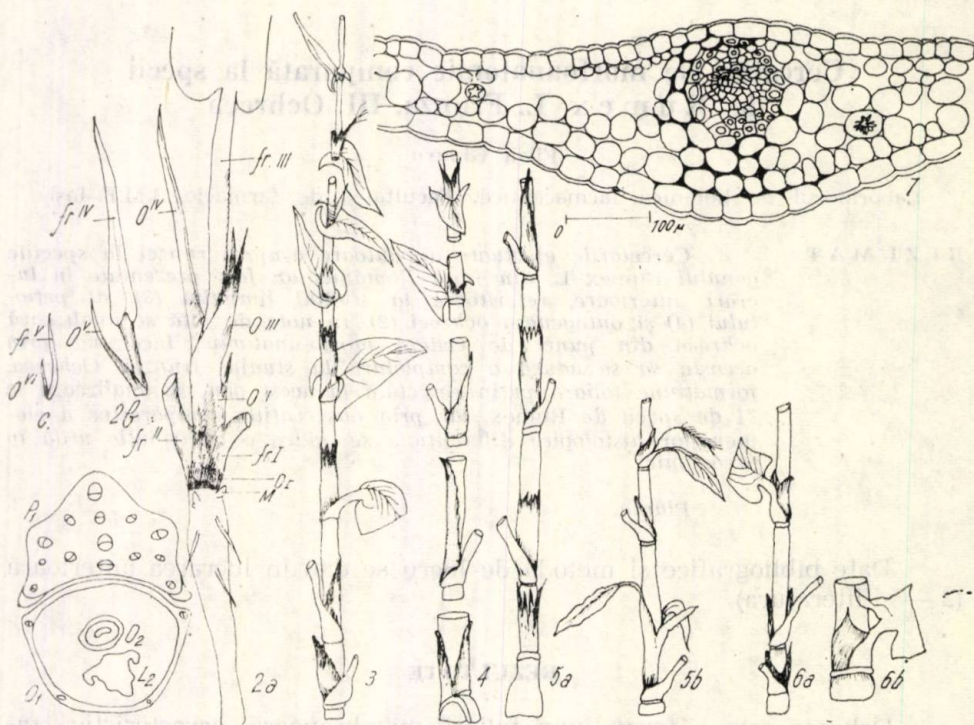


Fig. 1. — Morfologia şi structura ochreei.

2 b, c) sînt închise în ochree. Dimensiunile acestor formaţiuni se notează în tabel, din care se poate preciza forma ochreei, diferitele stadii şi morfologia primelor frunze. Prima frunză rămîne mai mică decît următoarele, ele au ochreea în diferite stadii : ochreea frunzelor 1 şi 2 este fimbrată, iar cea de a treia tubulară, terminal-fimbrată. De la primordiul foliar de 12 cm lung, ochreea este închisă (tabelul I).

Tabelul I

Ochreea		Frunza*			Ochreea		Primordiul foliar	
nr.	forma	Peţiol	Limb		nr.	forma	lungime	lăţime
		lungime	lăţime	lungime				
1	fimbrată	19	13	8	4	închisă	12	9
2	fimbrată	23	18	5	5	închisă	5	2,5
3	fimbrată	22	20	7	6	închisă	1	0,8
					7	închisă	0,2	0,1

* Lungimea şi lăţimea se dau în cm

Structura ochreei. Ochreea membranoasă este mai groasă la bază și treptat, spre vîrf se subțiază, fiind vascularizată în lungul său. Analizînd ochreea la *R. hydrolapathum* (vezi 7) se constată prezența unui țesut parenchimatios, delimitat de cele două epiderme. Celulele ce alcătuiesc epiderma superioară sînt mai mici și de forme variate, fiind acoperite de o pătură fină de cuticulă. Ambele epiderme posedă stomate rare și tricomhidatode (1). Pe epiderma superioară se pot găsi glande scretore. Țesutul parenchimatic este un țesut lax, unele celule posedă ursine iar spre vîrf celulele iau formă prozenchimatică. În dreptul fasciculelor conducătoare mai mari, între epiderma abaxială și liber, se află celule cu pereți îngroșați, de tipul colenchimului angular. Fasciculele mari posedă și o teacă de celule mecanice, cu pereții îngroșați, lignificați. Toate fasciculele sînt înconjurate de un strat de celule parenchimatice. Închiderea ochreei are loc în partea terminală (de vîrf), printr-o ușoară răsucire involută a marginilor. Ele se alătură și se sudează, rămînînd terminal și lateral o cicatrice.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

În urma analizei structurii ochreei la 21 de specii, prezentăm clasificarea acestora după caracteristicile histologice ale ochreei, putînd constitui elemente taxonomice ajutătoare în determinarea speciilor, a produselor vegetale etc.

Gross (5) clasifică ochreea în două grupe: 1) fără întărituri mecanice și 2) cu elemente mecanice.

La aceste caractere, pentru o mai precisă determinare, aducem următoarele elemente: prezența perilor, a ursinelor și a sclereidelor. Se analizează speciile: *R. acetosella* L., *R. acetosa* L., *R. thyrsiflorus* Fingerh., *R. tuberosus* L., *R. arifolius* All., *R. scutatus* L., *R. domesticus* Hartm., *R. crispus* L., *R. hydrolapathum* Huds., *R. confertus* Willd., *R. patientia* L., *R. orientalis* Bernh., *R. alpinus* L., *R. conglomeratus* Murray., *R. sanguineus* L., *R. kernerii* Borb., *R. stenophyllus* Ldb., *R. pulcher* L., *R. obtusifolius* L., *R. maritimus* L., *R. limosus* Thuill.

1. *Benzi de celule colenchimatizate* la: *R. confertus*, *R. domesticus*, *R. alpinus*, *R. patientia*, *R. sanguineus*, *R. hydrolapathum*, *R. crispus*, *R. obtusifolius*.

2. *Cu arcuri fasciculare*: a) *celulozice*: *R. domesticus*, *R. alpinus*, *R. obtusifolius*; b) *lignificate*: *R. confertus*, *R. sanguineus*, *R. conglomeratus*, *R. patientia*, *R. hydrolapathum*, *R. crispus*; c) *teci mixte*: *R. stenophyllus*.

3. *Peri și papile* la: *R. acetosa*, *R. confertus*, *R. pulcher*.

4. *Ursine și cristale simple* la: *R. tuberosus*, *R. acetosella*, *R. arifolius*, *R. acetosa*, *R. confertus*, *R. kernerii*, *R. domesticus*, *R. alpinus*, *R. patientia* (foarte mulți și foarte mari), *R. sanguineus*, *R. conglomeratus*, *R. hydrolapathum*, *R. crispus*, *R. maritimus*, *R. obtusifolius*, *R. stenophyllus*.

5. *Sclereide* la: *R. acetosella*, *R. hydrolapathum*.

Din punct de vedere morfologic, cităm speciile pentru care forma ochreei este caracteristică, putînd constitui de asemenea, un caracter taxonomic: la *R. arifolius* (vezi 4) formă de guler prelung, *R. orientalis* (vezi 5 a, b) formă de cilindru, *R. tuberosus* (vezi 6 a, b), formă de urechiușă. Se menționează la secțiunile I și II (6) persistența mai mult timp a ochreei.

BIBLIOGRAFIE

1. GHIURU ELIZA — Cercetări histo-anatomice asupra aparatului vegetativ la genul *Rumex* L. din R. S. România sub raport ontogenetic, comparativ și ecologic, Teză de doctorat. I.M.F. Iași, 1973.
2. GHIURU ELIZA — Considerații asupra dezvoltării ochreei la familia *Polygonaceae*. Nota I, comunicare la Sesiunea științifică a Universității „AL. I. Cuza”, Iași, 1973.
3. GHIURU ELIZA — Cercetări de morfo-anatomie comparată la specii de *Rumex* L. Frunza. II. Pețiolul. b. Anatomie, Comunicare la Sesiunea științifică a Grădinii botanice Iași, 1976.
4. GROSS H. — Beiträge zur Kenntnis der Polygonaceen, *Bot. Jahrb.*, 1913, 49, 234—339.
5. PRODAN I. — Flora R.P.R., 1952, vol. I, 380—425.

Articol intrat în redacție la 27.XI.1977

Indicele de clasificare : 615.32 *Rumex*

SUMMARY

Eliza Ghiuru — COMPARATIVE MORPHOANATOMICAL INVESTIGATIONS ON THE SPECIES *RUMEX* L. THE LEAF. III. THE OCHREEA

Following earlier studies referring to the limb, petiole and ontogenesis of the ochrea of *Rumex* L. leaves, the author analysed the ochrea from the morphological and anatomic points of view. The ochrea, a foliar formation, was analyzed in 21 *Rumex* species, the comparative observation of the differential histological elements bringing a useful contribution to taxonomy.

РЕЗЮМЕ

Елиза Гиуру — ИССЛЕДОВАНИЕ ВИДА *Rumex* L. В ОБЛАСТИ СРАВНИТЕЛЬНОЙ АНАТОМИИ (ЛИСТ). СООБЩЕНИЕ III. ОХРЕЯ

Автор исследовала лист растения вида из рода Румекс румынской флоры — в предыдущих работах, исследовалось средняя часть лимба, листа, черешка и онтогенеза охреи. В данном сообщении рассматривается охрея с морфолого-анатомической точки зрения для дополнения существующих данных относительно листьев. Охрея, входящая в состав листа, подвергалась анализу у 21 видов растения *Rumex*, а при помощи сравнительных исследований были изучены гистологические различия элементов, что является полезным для таксономии.

Contribuții la studiul fitochimic al speciei *Polygonum amphibium* L., var. terestre și aquatica

P. Petcu, Ecaterina Andronescu, Alciona Moiescu

Facultatea de farmacie, Cluj-Napoca

REZUMAT

S-a luat în studiu specia *Polygonum amphibium* L. var. *terestre* și *aquatica*, cu scopul identificării unor principii active, existente în ele. Analiza chimică calitativă a permis identificarea, în afară de flavonele menționate în literatura de specialitate în *Polygonum amphibium* L. și a următoarelor componente: taninuri de natură catechică, saponine și leucoantociane.

Studiul cromatografic, efectuat pe soluții extractive etanolicе din părțile aeriene, a permis punerea în evidență a evercetolului și kemferolului în *Polygonum amphibium* var. *terestre* și *aquatica*, iar în *Polygonum amphibium* var. *aquatica* și prezența miricetonului. La ambele varietăți s-a mai observat pe cromatograme și prezența a 2 pete cu fluorescență galben-brună și albastră, încă neidentificate. Pata galben-brună corespunde unei noi flavonozide, iar cea albastră, care se găsește numai la var. *terestre*, unui derivat fenil propanic, probabil de tipul acidului cafeic. Concomitent, s-a cercetat influența decoctului de *Polygonum amphibium* var. *aquatica* asupra dezvoltării plantulelor de *Lupinus albus* și s-a constatat că el determină o încetinire a dezvoltării plantelor.

Plante

Polygonum amphibium L., cunoscut în nomenclatura populară sub numele de troscot de apă, troscotul broaștelor (1) este folosit în medicina populară în combaterea diareelor, dizenteriiilor și, sporadic, este utilizat în unele forme de hemoragie.

Literatura de specialitate (3, 7, 8) furnizează puține date asupra compoziției chimice a acestei specii și a varietăților sale terestre și acvaticе, fapt care ne-a determinat să întreprindem un studiu fitochimic, cu scopul de a stabili unele componente și aspecte ale eventualei acțiuni biologice a decoctului varietății *aquatica*.

MATERIAL ȘI METODA

Pentru cercetările efectuate, am utilizat partea aeriană de la ambele varietăți ale plantei *Polygonum amphibium* L. recoltate de la lacul Taga, jud. Cluj. După uscarea, produsul a fost adus la gradul de finețe

al sitei IV și păstrat în borcane ermetic închise, în loc ferit de lumină și uscat, pînă în momentul utilizării.

Pentru punerea în evidență a taninului s-au folosit reacții de precipitare cu soluție de gelatină 0,40%, soluție de acetat de cupru 5%, soluție de bicarbonat de potasiu 5% și reacții de colorare cu FeCl_3 (4), iar determinarea taninului s-a făcut, la ambele varietăți, după metoda indicată de F. R. VIII (2).

Flavonele au fost identificate prin reacții de colorare cu hidroxid de sodiu, hidroxid de amoniu, soluție AlCl_3 2,5%, prin procedeul Shibata și prin fluorescență în U.V. Identificarea flavonelor s-a mai făcut și prin metoda cromatografică circulară și ascendentă pe hirtie Watmann 1 de dimensiuni 12×12 cm, pentru cromatografia circulară, aplicîndu-se 4 picături soluție de 3% la linia de start, iar ca sistem de solvenți s-a folosit amestecul metanol-acid acetic-apă (4 : 0,25 : 6) și pentru cromatografia ascendentă hirtia Watmann 1 de dimensiuni 20×25 cm, aplicîndu-se de asemenea 4 picături soluție etanolică de 5%, iar ca sistem de solvenți s-a utilizat sistemul Forestal pentru glicozide și pentru agliconi (6). Revelarea s-a făcut cu AlCl_3 5% și identificarea s-a făcut atît la lumina zilei, cît și la U.V.

Saponinele au fost puse în evidență prin proba de spumificare și prin hemoliză, iar stabilirea naturii saponinelor s-a făcut prin reacția de colorare cu vanilină clorhidrică, în soluție alcoolică, cînd s-a produs colorația roșie-violacee (saponine triterpenice).

Leucoantocianele s-au pus în evidență prin fierberea părții aeriene cu soluție acidulată cu acid clorhidric, cînd s-a produs colorația roșiatică, iar eventuala prezență a antocianelor s-a cercetat prin simpla fierbere cu apă sau alcool a acestor părți aeriene.

Pentru cercetarea eventualilor alcaloizi s-au folosit reacțiile de precipitare cu reactivii : Bertrand, Bouchardat, Dragendorf, Mayer, Schreiber, Sonnenschein (5).

Acțiunea biologică s-a studiat pe decoctul varietății *aquatica*, urmărindu-se influența lui asupra creșterii plantelor de *Lupinus albus*, folosind concentrațiile : 1%, 2,5%, 5%, 7,5%, 10%, pe loturi de cîte 10 exemplare, comparativ cu martorii crescuți în apă fiartă și răcită. Plantulele au fost ținute, în concentrațiile menționate, timp de 7 zile, iar măsurătorile s-au făcut la interval de 24 de ore.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din analiza datelor cuprinse în tabelul I, reiese că în ambele varietăți ale speciei sînt prezente taninurile, iar prin reacții specifice s-a stabilit natura catechică a acestora.

Tot din tabel se mai constată prezența flavonelor, a leucoantocianelor și a saponinelor terpenice, precum și absența antocianelor și a alcaloizilor.

Flavonozidele. Din examenul cromatogramelor circulare se constată prezența glicozidelor și a agliconilor la ambele varietăți. Glicozidele flavonice prezintă o fluorescență galben-brună în vapori de amoniac și la lumina U.V. și galbenă-verzuie după relevare cu soluție de AlCl_3 , în U.V. În apropierea frontului se observă o fluorescență albastră, care corespunde derivaților fenil-propanici de tipul acidului cafeic (figurele 1 și 2).

Reacții de identificare a diverselor grupuri de principii active

Nr. crt.	Denumirea speciei și a varietății	Taninuri						Flavone			Sapo- nine	Alcaloizi							
		precipitare			colorare			NaOH	AlCl ₃	fluorescență U.V.		Bertrand	Bouchardat	Dregendorf	Mayer	Schreiber	Sommerschenin	Leucocaothane	Antociane
		soluție de gelatină 0,40%	sol. acetat de cupru 5%	soluție bi- cromat de potasiu 5%	catechice	pirogalice													
1	<i>Polygonum amphibium</i> L. var. <i>terestre</i>	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
2	<i>Polygonum amphibium</i> L. var. <i>aquatica</i>	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-

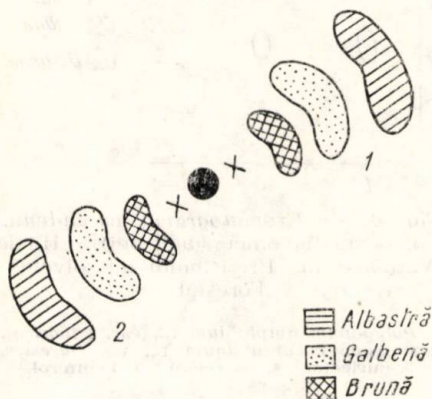


Fig. 1. — Cromatograma circulară. Compuși flavonici; hîrtie cromatografică Watmann nr. 1. Sistemul de solvenți : metanol-acid acetic-apă (4 : 0,25 : 6). Revelarea cu vapori de amoniac, în lumină U.V.

1. *Polygonum amphibium* L., var. *terestre* ;
2. *Polygonum amphibium* L., var. *aquatica*.

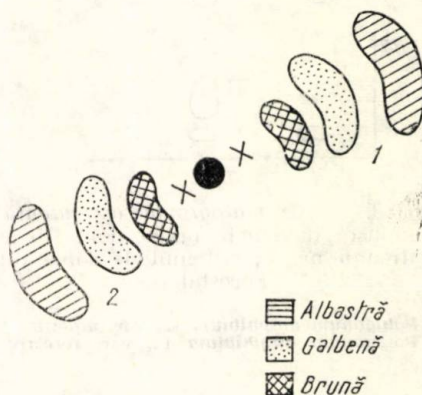


Fig. 2. — Cromatogramă circulară. Compuși flavonici; hîrtie cromatografică Watmann nr. 1. Sistemul de solvenți : metanol acid acetic-apă (4:0,25:6). Revelarea cu soluție de AlCl₃, în lumină U.V.

1. *Polygonum amphibium* L., var. *terestre* ;
2. *Polygonum amphibium* L., var. *aquatica*.

Din analiza cromatogramelor ascendente se observă că *Polygonum amphibium* L. var. *terestre* conține o glicozidă flavonică cu $R_f = 0,1$ care lipsește la var. *aquatica* și a cărei natură chimică n-a fost încă identificată. Celelalte două glicozide flavonice cu $R_f = 0,32$ și $R_f = 0,65$ sînt comune ambelor varietăți (figurile 3 și 4).

Din cromatogramele produșilor de hidroliză ai flavonozidelor respective, folosind ca substanțe de referință : cvercitol, kemferol și miricetol rezultă că s-a pus în evidență prezența primelor două componente, la ambele varietăți. De remarcat este faptul că miricetolul se găsește numai la var. *aquatica*. La ambele varietăți mai apare o pată cu fluorescență galben-brună, cu $R_f = 0,69$, neidentificată încă și o pată cu fluorescență albastră cu $R_f = 0,83$, numai la var. *terestre*, care probabil este un derivat fenilpropanic.

Tenozidele. În urma stabilirii prezenței taninului catehic, în ambele varietăți ale speciei *Polygonum amphibium* L., am determinat și conținutul lui și am obținut valorile :

8,6 g⁰/₀ pentru *Polygonum amphibium* var. *aquatica* ;

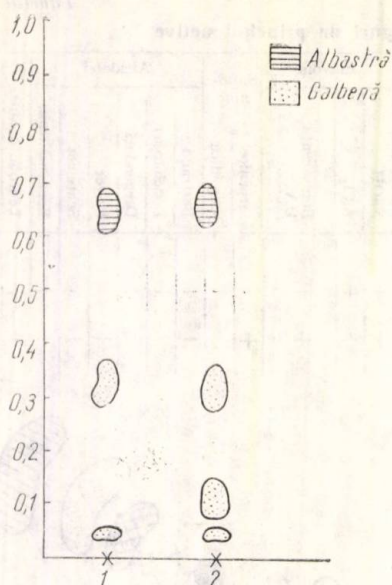


Fig. 3. — Cromatogramă ascendentă. Compusi flavonici (glicozide); Hîrtie Watmann nr. 1; sistemul de solvenți: Forestal.

1. *Polygonum amphibium* L., var. *aquatica* ;
2. *Polygonum amphibium* L., var. *terestre*.

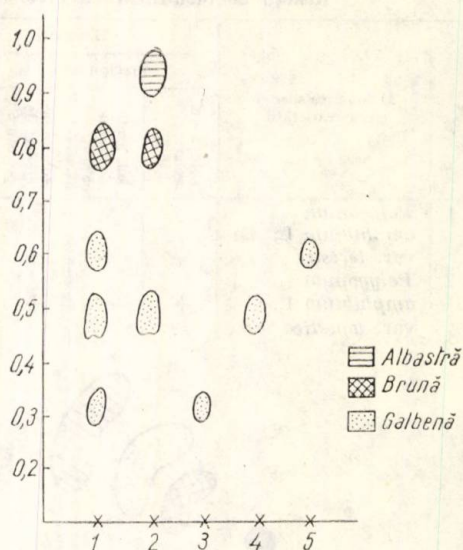


Fig. 4. — Cromatogramă ascendentă. Compusi flavonici (agliconi); Hîrtie Watmann nr. 1; sistemul de solvenți: Forestal.

1. *Polygonum amphibium* L., var. *aquatica* ;
2. *Polygonum amphibium* L., var. *terestre*.
3. miricetol ; 4. cvercetol ; 5. kemferol.

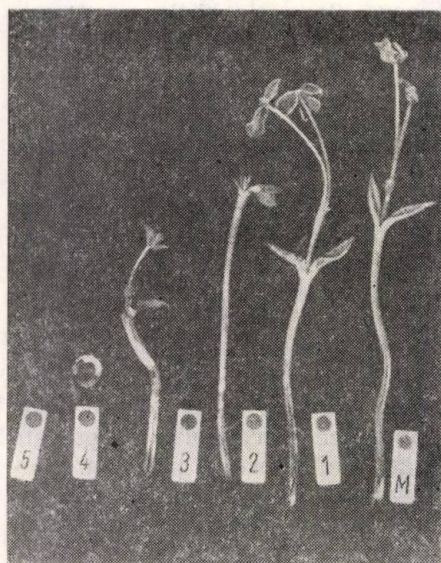


Fig. 5. — Studiarea acțiunii biologice pe decoctul varietății *aquatica* :

1. Concentrația 1% ; 2. Concentrația 2,5% ;
3. Concentrația 5% ; 4. Concentrația 7,5% ;
5. Concentrația 10% ; M. maritor.

9,8g% pentru *Polygonum amphibium* var. *terestre*.

Acțiunea biologică s-a cercetat pe decoctul de *Polygonum amphibium* L. var. *aquatica*, urmărindu-se acțiunea lui asupra dezvoltării plantelor de *Lupinus albus*, folosindu-se concentrațiile menționate la metoda de lucru, iar rezultatele sînt cuprinse în figura 5.

Din analiza figurii reiese că toate concentrațiile decoctului au încetinit creșterea plantelor de *Lupinus albus*, însă la concentrații mai mici acțiunea este mai slabă, iar la concentrații mai mari, mult mai accentuată. Astfel concentrațiile de 1%, 2,5% și 5% determină o inhibiție mai mică față de maritor și fără a modifica sistemul radicular, iar concentrațiile de 7,5% și 10% prezintă inhibiție chiar a doua zi, împie-

dică apariția radiclelor și produc tumefierea radiclei, acțiune ce se accentuează progresiv, pînă la a 7-a zi.

După 7 zile plantulele au fost transferate în apă de robinet, unde își continuă creșterea, dar nu ating valorile martorului, fapt care demonstrează lipsa toxicității, în raport cu concentrațiile utilizate. Aceste aspecte ne îndreptătesc să continuăm cercetările privind acțiunea biologică a acestor varietăți, care va constitui obiectul unei lucrări ulterioare.

CONCLUZII

Din cercetările întreprinse asupra plantelor *Polygonum amphibium* L. var. *terestre* și var. *aquatica* se desprind următoarele concluzii :

1. Prin reacții de identificare s-a pus în evidență, la ambele varietăți : tanin de natură catechică, flavone, leucoantociane, saponine și s-a stabilit absența antocianelor și a alcaloizilor.

2. Prin cromatografia pe hirtie s-a pus în evidență prezența cvercitolului și kemferolului, la ambele varietăți, iar a miricetolului numai la var. *aquatica*.

3. La ambele varietăți s-a mai stabilit prezența unei noi flavonozide cu $R_f = 0,69$, neidentificată încă.

4. Prin determinarea cantitativă a taninului s-a stabilit un conținut de 8,6 g⁰/₀ la *Polygonum amphibium* var. *aquatica* și de 9,8 g⁰/₀ la *Polygonum amphibium* var. *terestre*.

5. Acțiunea biologică efectuată cu decoctul de *Polygonum amphibium* var. *aquatica* asupra plantulelor de *Lupinus albus* s-a caracterizat printr-o încetinire a creșterii lor în raport direct cu concentrațiile utilizate.

BIBLIOGRAFIE

1. BORZA AL. — Dicționar etnobotanic, Ed. Acad. R. S. România, București, 1968.
2. * * * — Farmacopeea română, ed. a VIII-a, București, 1965, p. 784.
3. GEIMANN T. A. — The Chemistry of Flavonoids compounds, Pergamon Press, Oxford-Londra-New York-Paris, 1962.
4. GOINA T., CONSTANTINESCU E., CIULEI I., GRIGORESCU E., RACZ G., PETCU P. — Farmacognozie. Ed. Didactică și pedagogică, București, 1967.
5. DEBELMAS A. M., DOBREMEZ J. F., MICHEL S., BENARROCHE L. — Plantes médicinales et phytothérapie, 1973, 7, 2, 104—113.
6. GRIGORESCU E. — Cours de pharmacognozie, litografiat I.M.F.-Iași, 1969.
7. HÄNSEL R., HÖRRHAMMER L. — Arch. Pharm. 1954, 287, 189.
8. HEGNAUER R. — Chemotaxonomie der Pflanzen, vol. 5, Basel-Stuttgart, 1969, p. 361—373.

Articol intrat în redacție la 27.XII.1975

Indicele de clasificare : 615.32 *Polygonum*

SUMMARY

P. Petcu, Ecaterina Andronescu, Alciona Moisescu — CONTRIBUTIONS TO THE PHYTOCHEMICAL STUDY OF THE *POLYGONUM AMPHIBIUM* L. VAR. *TERESTRE* AND *AQUATICA* SPECIES

A study was carried out on *Polygonum amphibium terrestre* and *aquatica* species in order to identify certain active principles. Apart from the flavones mentioned in the speciality literature, the chemical quantitative analysis also

identified the following components: catechic tannins, saponins and leucoantocyanins. Chromatographic studies on ethanol extracts from the aerial part of the plant revealed the presence of quercetol and kempherol in both varieties and the presence of miricetol in the aquatic variety. The chromatogram of both varieties also presented two spots of yellowish-brown and of blue fluorescence. The yellowish brown spot corresponded to a new flavonozide, and the blue spot only observed in the terrestre variety to a propanic phenyl derivative, probably of the caffeic acid type. Concomitant investigations on the influence of *P. amphibium* var. *aquatica* upon the development of *Lupinus albus* shoots showed a slowing down of their growth.

РЕЗЮМЕ

II Петку, Екатерина Андронеску, Алциона Моисеску — К ВОПРОСУ ЦИТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ НАЗЕМНОГО И ПОДВОДНОГО ВИДА РАСТЕНИЯ *Polygonum amphibium* L. var *terestr* et *aquatic*

Авторы в целях установления некоторых существующих в растении — наземный и подводный вид растения. *Polygon amphib.* действующего начала, содержащегося в них. Качественный химический анализ, помимо флавонов, упоминаемых в литературе по специальности, указал на наличие следующих компонентов: катехинового происхождения танинов, сапонинов и лейкоантоцианов. Хроматографическое исследование этаноловых вытяжек из воздушных частей растений позволило выявить наличие кварцетол и кемферолола в наземной и водоносной разновидности, а в *Polygonum amphib.* var *aquat* подводный вид также и наличие мирцетонила. В обеих разновидностях на хроматограмме было отмечено также и присутствие двух желтовато-коричневого и синего цвета еще неидентифицированных — флюоресцирующих пятен. Желтовато-коричневое пятно соответствует новым флавонозидам, а синее пятно, которое существует только у наземного вида, соответствует фенилпропаноловому производному, вероятно, типа кафеиновой кислоты. Одновременно с этим исследовалось влияние декокта *Polygonum amph.* var *aquatic* на развитие растений *Lupinus albus* и было констатировано, что он обуславливает замедление развития растений.

Cercetări în seria derivaților de triazină

Sinteza unor noi compuși și studii farmacodinamice

Ana Tătaru, Elena Cristea, Georgeta Negoșanu, Felicia Gruescu

Laboratoarele de chimie farmaceutică și de farmacodinamie,
Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

S-au sintetizat cinci derivați de triazină simetrică substituită, după un brevet austriac, realizându-se trei noi compuși necitați în literatura de specialitate. Au fost determinate toxicitatea acută, după administrare orală la șoarece, efectul diuretic la șobolan și unele acțiuni asupra sistemului nervos central. Substanțele au crescut diureza la animale, dar efectul lor este moderat în comparație cu hidroclorotiazida (Nefrix) în doze egale. Compusul cel mai activ este și cel mai toxic, avînd $DL_{50} = 24,55$ mg/kilocorp. Acțiunea asupra sistemului nervos central sînt de tip deprimant și de intensitate medie sau slabă.

Diuretice

Farmacodinamie

Șobolan

Din seria derivaților de triazină se folosesc în terapeutică două medicamente cu acțiune diuretică: amanozinul și clorazanilul (1, 4, 5).

Deși se cunosc numeroase substanțe active ca diuretice, se fac totuși cercetări în scopul găsirii unor noi medicamente, la care efectele adverse să fie cît mai reduse și cu o frecvență cît mai scăzută.

În acest sens au fost orientate și studiile întreprinse de noi, pentru obținerea, prin sinteză, a unor produși din seria derivaților de triazină simetrică. Prezentăm în cele ce urmează condițiile de lucru pentru obținerea, cu randamente bune, a cinci compuși, dintre care trei nu sînt citați în literatura de specialitate.

Apoi, pentru verificarea ipotezei de lucru s-a efectuat testarea farmacodinamică a substanțelor, în paralel cu hidroclorotiazida (Nefrix), urmărindu-se stabilirea toxicității acute la șoarece, cercetarea efectului diuretic și a acțiunii asupra sistemului nervos central.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

1. Obținerea derivaților de 2,6 diamino-triazină

1.1. N-(o-tolil)-2,6-diamino-1,3,5-triazină

Într-un balon cu două gîturi, prevăzut cu refrigerent ascendent și termometru, se introduc 20 g (1 mol.) ortotoluidină proaspăt distilată, 30 ml acid clorhidric 20% și 15,7 g (1 mol.) cianganidină și se încăl-

zește la reflux pe baia de nisip, la 100°, timp de 30 de minute. Apoi se adaugă 100 ml acid formic 93% și se continuă încălzirea la 100—105° timp de 3 ore. Se distilează la vid aproximativ 120 ml lichid, iar reziduul cald se trece în 100 ml apă rece; se aduce pH-ul lichidului cu hidroxid de sodiu 20% pînă la pH = 4. Se obține un precipitat voluminos care, după răcire și esorare, se usucă.

Se obține produsul brut în cantitate de 29,3 g, insolubil la rece în apă, etanol, xilen, toluen; solubil la cald în etanol, xilen, toluen, parțial solubil la rece în acid acedic. Randamentul = 95,93%.

Se recrystalizează din etanol. Pt = 158—160° (Maquenne).

Formula brută : $C_{10}H_{11}N_5$

Greutatea moleculară = 201,228

C^0_0 calculat	= 59,68	H^0_0 calculat	= 5,51	N^0_0 calculat	= 34,80
C găsit	= 59,50	H^0_0 găsit	= 5,86	N^0_0 găsit	= 34,62

1.2. N-(m-clor-fenil)-2,6-diamino-1,3,5-triazină (II)

În aceleași condiții de reacție descrise mai sus pentru 1.1., se iau în lucru : 19 g (1 mol.) meta-clor-anilină și 12,5 g (1 mol.) cianguanidină; rezultă 30,5 g produs II; randament = 92,53%, insolubil la rece în apă, etanol, xilen, toluen dar solubil la cald.

Se recrystalizează din amestec 1 : 1 p apă-etanol și apoi din toluen. Pt = 145—146° (Maquenne).

Formula brută : $C_9H_8N_5Cl$

Greutatea moleculară = 221,651

C^0_0 calculat	= 48,76	H^0_0 calculat	= 3,64	N^0_0 calculat	= 31,59
C^0_0 găsit	= 49,15	H^0_0 găsit	= 3,83	N^0_0 găsit	= 31,40

1.3. N-(m-tolil)-2,6-diamino-1,3,5-triazină (III)

În condițiile menționate pentru compusul 1.1. din 1 mol. metatoluidină s-au obținut 25 g produs III; randament = 80%, insolubil la rece în apă, xilen, toluen; solubil la cald în etanol, alcool amilic. Se recrystalizează din amestec apă-etanol (1 : 1). Pt = 178—180° (Maquenne).

Formula brută : $C_{10}H_{11}N_5$

Greutatea moleculară : 201,228

C^0_0 calculat	= 59,68	H^0_0 calculat	= 5,51	N^0_0 calculat	= 34,80
C^0_0 găsit	= 59,96	H^0_0 găsit	= 5,82	N^0_0 găsit	= 35,10

1.4. N-(p-brom-fenil)-2,6-diamino-1,3,5-triazină (IV)

Lucrînd după metoda descrisă la compusul I, din 20 g (1 mol) p-brom-anilină și 9,8 g (1 mol.) cianguanidină, a fost obținut compusul IV, cu randament de 78,50%, insolubil în apă, etanol, alcool amilic; solubil la rece, numai în acid acetic. Se recrystalizează din xilen, Pt = 258—260° (Maquenne).

Formula brută : $C_9H_9N_5Br$

Greutatea moleculară : 266,110

C^0_0 calculat	= 40,61	H^0_0 calculat	= 3,03	N^0_0 calculat	= 26,31
C^0_0 găsit	= 41,10	H^0_0 găsit	= 3,40	N^0_0 găsit	= 26,60

1.5. N-(p-tolil)-2,6-diamino-1,3,5-triazină (V)

În condițiile menționate pentru compusul I și în aceleași cantități se iau în lucru paratoluidină și cianguanidină, obținîndu-se 29 g

produs V, cu randament de 96%, compusul este insolubil la rece în majoritatea solvenților organici și apă, solubil la cald în alcool amilic, amestec apă-etanol (1:1). Se recrystalizează din alcool metilic. $P_t = 220^\circ$ (Maquenne).

Formula brută : $C_{10}H_{11}N_5$

Greutatea moleculară : 201,228

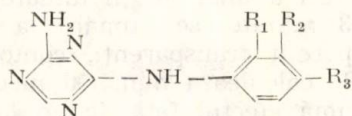
C^0_0 calculat	= 59,68	H^0_0 calculat	= 5,51	N^0_0 calculat	= 34,80
C^0_0 găsit	= 60,00	H^0_0 găsit	= 5,92	N^0_0 găsit	= 35,30

Cele cinci substanțe se prezintă sub formă de pulbere cristalină, albă, fără miros, fără gust, insolubile în apă, greu solubile în propilen-glicol la cald, din care la rece cristalizează (tabelul I).

Tabelul I

Structura compuşilor studiați

Formula generală :



Denumirea convențională

Compusul	I	II	III	IV	V
R_1	$-CH_3$	H	H	H	H
R_2	H	$-Cl$	$-CH_3$	H	H
R_3	H	H	H	$-Br$	$-CH_3$

Compușii : II, III și V sînt necitați în literatura de specialitate, iar produșii : I și IV au fost obținuți de A. Kreutzberger (brevet austriac, 1974) (4).

MATERIAL ȘI METODĂ

2. Cercetări farmacodinamice

2.1. *Toxicitatea acută* s-a determinat pe șoareci albi, repartizați cîte 5 în loturi, după greutate. Substanțele s-au administrat oral, în doze crescînde, sub formă de suspensie în apă, cu adaos de gumă arabică de 0,2%. Citirea mortalităților s-a făcut la 72 de ore. S-au administrat doze cuprinse între 30 mg/kilocorp și 1 000 mg/kilocorp. Calcularea dozei letale 50% s-a efectuat cu ajutorul metodei grafice.

2.2. *Acțiunea diuretică* s-a determinat la șobolani albi, masculi, repartizați după greutate, în loturi de cîte 5 animale, ținuți la post 12 ore înainte de a se lua în lucru și hidratați prin gavare cu soluție de NaCl 0,9% — 25 ml/kilocorp. S-au folosit 14 loturi de șobolani, tratați cu substanțele de cercetat și cu hidroclorotiazidă în doză de 5 mg/kilocorp și 10 mg/kilocorp, oral, două loturi primind numai soluția pentru hidratare (martori). Fiecare animal a fost ținut în dispozitivul individual pentru colectarea urinei, timp de 5 ore. S-a determinat volumul de urină emisă de șobolani în perioada respectivă, exprimarea făcîndu-se în ml/100 g animal ; s-a mai măsurat pH-ul urinei și s-a dozat conținutul în ioni de clor argentometric (1).

2.3. Acțiuni asupra sistemului nervos central

2.3.1. Acțiunea asupra motilității spontane și asupra hipermotilității produse de amfetamină s-a studiat prin înscrierea, cu ajutorul actografului, a mișcărilor șoarecilor înainte și la diferite perioade de timp după administrarea substanțelor cercetate, în doză de 10 mg/kilocorp, oral. Amfetamina s-a injectat i.p., 5 mg/kilocorp, la 60 de minute după tratament.

S-au comparat actogramele obținute după tratamente, cu cele inițiale.

2.3.2. Cercetarea acțiunii tranchilizante s-a efectuat prin aplicarea testelor clasice de investigare a capacității de menținere a echilibrului pe un ax în rotație, a capacității de redresare și a curiozității animalelor, la diferite perioade de timp de la administrarea substanțelor (o oră, două ore și trei ore).

2.3.3. Acțiunea analgezică s-a studiat prin aplicarea a două modele experimentale. Pentru toți cei 5 compuși s-a folosit testul descris de Siegmund și Cadmus și modificat de Watnick și colab. (7), care constă în injectarea i.p. la șoareci a unei soluții diluate de acid acetic (0,6%) și, după o pauză de 3 minute, se numără la fiecare animal, plasat într-un dispozitiv cu pereții transparenți, contorsiunile prezentate în decurs de 10 minute. Se calculează numărul mediu de contorsiuni/șoarece din lot și se exprimă efectul față de un lot de animale care nu primesc tratament (martori). Substanțele de cercetat s-au administrat cu o oră înainte de aplicarea agentului algogen, în doză de 10 mg/kilocorp, oral.

Compușii II și IV, care au oferit o protecție semnificativă animalelor, au fost studiați și prin a doua metodă de cercetare a substanțelor analgezice, respectiv față de stimularea calorică a cozii animalelor, și măsurarea timpului de retracție a cozii după aplicarea unui spot luminos, care avea temperatura de 60°C (1). Testările s-au făcut inițial și apoi la 30 de minute, 60 de minute și 120 de minute după tratarea șoarecilor cu cele două produse, în doză de 10 mg/kilocorp, oral.

2.3.4. Acțiunea asupra somnului barbituric s-a determinat folosindu-se tiopental, în doză de 50 mg/kilocorp i.p., la șoareci masculi care au primit cu o oră înainte substanțele de cercetat. S-a măsurat durata somnului la loturile tratate și la un lot martor.

REZULTATE

Toxicitatea acută. Derivații de triazină testați au prezentat diferite grade de toxicitate. După valorile DL_{50} , cea mai toxică este substanța II, al cărei DL_{50} este egal cu 24,55 mg/kilocorp; cele mai puțin toxice sînt substanțele III și IV, al căror DL_{50} este egal cu 562,4 mg/kilocorp și între aceste două grupe se pot plasa compuşii I și V, cu 342,8 mg/kilocorp (tabelul II).

Tabelul II

Doza letală 50% (DL_{50}) la șoarece, după administrare orală

Substanța	DL_{50} (mg/kilocorp, oral)
Compusul nr. I	342,80
„ II	24,55
„ III	562,40
„ IV	562,40
„ V	342,80

Acțiunea diuretică. Volumul mediu de urină eliminat de șobolanii martori a fost de 1,64 ml/100 g animal. Animalele tratate au prezentat un efect diuretic dependent de doză și de substanța administrată. La doza de 5 mg/kilocorp, oral, compusul nr. II a produs o creștere a diurezei cu 64,60%, substanțele III și IV au crescut diureza cu 58,20%, compusul nr. I cu 52,40% iar substanța nr. V a avut efectul cel mai redus (o creștere de numai 22%); hidroclorotiazida în aceeași doză a determinat o creștere a volumului mediu de urină eliminată cu 113% (tabelul III).

Tabelul III

Acțiunea diuretică a substanțelor cercetate și a hidroclorotiazidei (Nefrix)

Martori	Nefrix						I	II	III	IV	V
	în doză de 5 mg/kilocorp, oral										
Volumul mediu de urină/100 g animal	1,64	3,50	2,50	2,70	2,60	2,60	2,00				
Efectul față de martori		↗113 %	↗52,40 %	↗64,60	↗58,20 %	↗58,20 %	↗22 %				
Cantitatea medie de ioni Cl/100 g animal, în urina eliminată (mg)	1,46	3.30	2.01	2,34	3,18	2,84	2,65				
Efectul față de martori		↗127 %	↗37,80 %	↗60,80 %	↗117 %	↗94.60 %	↗81 %				
în doză de 10 mg/kilocorp, oral											
Volumul mediu de urină/100 g animal	1,64	4.40	3.20	3,00	3,20	2,2	2,2				
Efectul față de martori		↗169,20 %	↗95,10 %	↗82,90 %	↗95,10 %	↗22 %	↗22 %				
Cantitatea medie de ioni Cl/100 g animal, în urina eliminată (mg)	1.46	5.40	2,30	1,95	2,64	2,11	3,29				
Efectul față de martori		↗270 %	↗58 %	↗33,60 %	↗80,80 %	↗44,5 %	↗125 %				

Substanțele cercetate în doză de 10 mg/kilocorp produc un efect diuretic mai mare, mai ales compușii I, II și III, după care s-au constatat creșterile de : 95,00%, 82,90% și respectiv, 95,10%. Mai slab active au fost substanțele IV și V. Nefrixul a crescut diureza cu 169,20%.

Acțiuni asupra sistemului nervos central

Motilitatea spontană a șoarecilor a fost diminuată de compușii II, III și V, care după o oră de la administrarea dozei de 10 mg/kilocorp oral, deprimă la 80% din animale capacitatea de deplasare în dispozitivul actografului. Efectul scade după 180 de minute de la tratarea șoarecilor (tabelul IV).

Tabelul IV

Acțiunea substanțelor cercetate asupra motilității spontane și asupra hipermotilității produse de amfetamină

Compusul	Scăderea motilității spontane a șoarecilor la :				Creșterea motilității după administrarea amfetaminei, 5 mg/kilocorp i.p. la :			
	30'	60'	120'	180'	15'	30'	45'	60'
I	30 %	60 %	30 %	30 %	20 %	20 %	20 %	20 %
II	60 %	90 %	90 %	60 %	20 %	20 %	40 %	20 %
III	60 %	90 %	60 %	60 %	20 %	20 %	40 %	20 %
IV	60 %	90 %	60 %	30 %	20 %	40 %	40 %	20 %
V	60 %	90 %	90 %	30 %	20 %	40 %	60 %	40 %
Amfetamină	—	—	—	—	40 %	60 %	80 %	60 %

Hipermotilitatea produsă de amfetamină, 5 mg/kilocorp i.p., este antagonizată de substanțele II, III și IV și este parțial scăzută de compușii I și V.

Acțiunea tranchilizantă a compușilor este slabă; ei modifică într-o măsură destul de redusă capacitatea animalelor de menținere a echilibrului pe axul în rotație și de redresare pe firul de sîrmă.

Acțiunea analgezică testată față de un stimul chimic (acidul acetic), este intensă la substanțele II și IV, care reduc cu 60,20% numărul mediu de contorsiuni la șoarecii tratați, față de martori (tabelul V).

Tabelul V

Acțiunea analgezică a substanțelor cercetate, față de stimularea chimică și calorică

Compusul nr.	Stimulare cu CH ₃ -COOH		Stimularea calorică		
	Număr mediu de contorsiuni/animal	Scădere % față de martori	Creșterea timpului de retracție a cozii la :		
			30'	60'	120'
I	27,2	20	—	—	—
II	13,5	60,20	41,60 %	18,00 %	0
III	18,6	45,40	—	—	—
IV	13,6	60,20	24,00 %	52,00 %	0
V	20,4	40,00	—	—	—
Martori	34,0	—	—	—	—

Efecte ceva mai slabe au compușii nr. III și V, după care scăderea numărului de contorsiuni este de 45,4% și, respectiv, 40,00%. Fără acțiune a fost substanța nr. I.

Compușii II și IV au crescut timpul de retracție a cozii animalelor la stimularea calorică, după 30 de minute de la administrare, cu 41,60% și, respectiv, cu 24%, iar după 60 de minute cu 18% și 52%.

Acțiunea asupra somnului indus de tiopental. Șoarecii martor au avut durată medie a somnului barbituric de 13,5 minute. Pretratamentul cu substanțele studiate a condus la o potențare a efectului tiopentalului cu 55% și 52,60% de către compușii I și IV, la o diminuare slabă a efectului hipnotic de către substanța nr. II și fără nici un efect au fost compușii III și V (tabelul VI).

Tabelul VI

Acțiunea substanțelor cercetate asupra somnului indus prin tiopental

Compusul nr.	Doza (mg/kilocorp)	Durata medie a somnului barbituric	Efect față de martori
—	—	13,5	—
I	10	21	↗ 55 %
II	10	10,9	↘ 19 %
III	10	14	—
IV	10	20	↗ 52,60 %
V	10	13	—

DISCUȚII

Derivații de triazină simetrică studiați, apropiați structural de clorazani, au o toxicitate acută mult diferită între ei. Cel mai toxic, compusul nr. II, este și cel mai activ ca diuretic și deprimant al SNC. Aceasta diferă față de clorazani prin poziția atomului de clor de pe nucleul benzenic (în *meta* în loc de *para* din substanța aflată în terapeutică). Substanțe cu un grad de toxicitate mai scăzut, compușii nr. III și IV sînt activi ca diuretici, dar inferiori hidroclorotiazidei, ca de altfel și compusul nr. II. În plus, acțiunile lor asupra SNC sînt mai reduse.

Mecanismul efectului diuretic al acestor substanțe pare a fi similar cu cel al Nefrixului, prin creșterea eliminării ionilor de sodiu și, alături de ei, a ionilor de clor, împreună cu un echivalent osmotic de apă (2).

Mehta și colab. (5), studiind efectul diuretic a 14 derivați de triazină, stabilesc acțiunea cea mai intensă a compusului denumit R-22, care mai târziu a primit numele de clorazani. Iar Kambayashi și Uri-zushima (3) cercetează unele triazine simetrice, pentru precizarea acțiunii antiinflamatoare.

Dintre cei trei compuși noi, respectiv substanțele nr. II, III și V, cel mai activ ca diuretic este produsul nr. III care, în doză de 5 mg/kilocorp, oral, are un efect apropiat de cel al Nefrixului, atît în ceea ce privește cantitatea de urină eliminată, cît și în privința concentrației ionilor de clor din aceasta. Dar efectul nu crește odată cu creșterea dozei, așa cum se petrece în cazul hidroclorotiazidei. În privința toxicității acute, compusul nr. III este dintre cei mai puțin toxici ($DL_{50} = 562,40$ mg/kilocorp). Produsul nr. V, ca diuretic în doză de 10 mg/kilocorp, are aproape 55% din intensitatea Nefrixului în doză egală, asupra eliminării ionilor de clor, dar nu crește în aceeași măsură și eliminarea de urină, volumul mediu eliminat/100 g animal fiind de 2 ori mai mic decît la substanța etalon. S-ar putea ca eliminarea sporită de anioni clor să fie rezultatul unei concentrări a urinei și nu al unui bun efect diuretic.

CONCLUZII

1. S-au realizat prin sinteză, cinci derivați de 2,6-diamino-triazină simetrică substituită, pentru care s-au efectuat testările necesare caracterizării lor și s-au stabilit randamentele.

2. S-au studiat : toxicitatea acută, stabilindu-se DL_{50} , acțiunea diuretică la șobolan după administrarea crală și efectele asupra sistemului nervos central.

3. Substanțele au crescut diureza la șobolan, dar efectul lor este inferior hidroclorotiazidei luată ca etalon.

4. Substanțele au slabe efecte de tip deprimant asupra sistemului nervos central.

BIBLIOGRAFIE

1. DOBRESCU D. — Caiet de lucrări practice de farmacodinamie, Ed. didactică și pedagogică, București, 1967.
2. DOBRESCU D. — Farmacodinamie, ed. a II-a, Ed. didactică și pedagogică, București, 1977.
3. KAMBAYASHI Y., URIZUSHIMA J. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1975, 25, 2, 230.
4. KREUTZBERGER A. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1975, 25, 2, 1 860.
5. MEHTA D. J., DELIWALA C., SHAH MN., SFETH K. V. — *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1962, 138, 2, 480.
6. STROESCU V. — Farmacologie clinică, ed. a II-a, Ed. medicală, București, 1978.
7. WATNICK A. S., TABER R. I. — *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1971, 190, 1, 78.

Articol intrat în redacție la : 10.XI.1978.

Indicele de clasificare : 615.761—092.259

SUMMARY

Ana Tătaru, Elena Cristea, Georgeta Negoșanu, Felicia Gruescu — INVESTIGATIONS ON THE TRIAZINE DERIVATIVES SERIES. SYNTHESIS OF NEW COMPOUNDS AND PHARMACODYNAMIC STUDIES

Five new symmetrically substituted triazine derivatives were synthesized according to an Austrian patent, obtaining three new compounds not mentioned in the speciality literature. Acute toxicity of the products after oral administration to mice, the diuretic effect in rats and influence upon the central nervous system were determined. The new compounds increased diuresis in the experimental animals but the effect was milder than that of hydrochlorothiazide (Nephrix) in equal doses. The most active compound was also the most toxic, LD_{50} being equal to 24.55 mg/kg body weight. The effect upon the central nervous system was of the depressive type, of medium or low intensity.

РЕЗЮМЕ

Анна Тăтару, Елена Кристя, Джорджета Негошану, Фелиция Груеску — ИССЛЕДОВАНИЕ РЯДА ПРОИЗВОДНЫХ ТРИАЗИНА. СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ И ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Авторы синтезировали 5 производных симметрически замещенных производных триазина по австрийскому патенту и получили 3 новых производных, еще не цитированных в литературе по специальности. Была уточнена острая их токсичность после их перорального введения мышам, диуретическое действие у крыс и некоторые аспекты действия на центральную нервную систему. Полученные производные повышают диурез у животных, но это их действие является все же умеренным по сравнению с одинаковыми дозами гидрохлоротиатида (Неффрикс). Наиболее активным и в то же время наиболее токсическим действующим началом препарат обладает в дозе $ДЛ = 24,55$ мг/кг веса тела. Действие на центральную нервную систему имеет подавляющий тип и является средней или слабой интенсивностью.

O nouă metodă spectrală de determinare cantitativă a principiilor active din extractul de *Petasites hybridus*, bazată pe reacția cu ninhidrină

Paraschiva Bârză, Irina Predescu

Laboratorul de chimie fizică și coloidală,
Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

Se prezintă o metodă spectrală, în vizibil, de determinare cantitativă globală a principiilor active conținute în extractul de *Petasites hybridus*, bazată pe reacția acestora cu ninhidrină. Metoda este foarte simplă, destul de rapidă, este exactă și permite obținerea unor rezultate reproductibile.

Plante

Farmacodinamie

În vederea instituirii unei metode simple și reproductibile de determinare cantitativă a principiilor active din extractul de *Petasites hybridus*, extract preparat la Laboratorul de farmacognozie și testat farmacodinamic la Laboratorul de farmacodinamie de la Facultatea de farmacie din București și care se preconizează a fi introdus în terapeutică, am luat în studiu reacția acestuia cu ninhidrină.

Se știe că extractul conține o serie de principii active cu structură de cetone sescviterpenice, care prezintă o acțiune spasmolitică (1, 2), dintre care cel mai important este petasina. Într-o lucrare anterioară (3) am identificat cromatografic și spectral în acest extract: petasina, isopetasina, petasolul și isopetasolul, pe baza datelor indicate în literatură (1—4) și, — pentru isopetasină — prin compararea cu substanța etalon.

Printre reactivii utilizați pentru revelarea componentelor majoritari din extract a fost și ninhidrina (3). Literatura de specialitate oferă numeroase date privind utilizarea ninhidrinei ca reactiv analitic pentru substanțe care conțin în moleculă gruparea $-NH_2$ (5—10). În ceea ce privește reactivitatea ninhidrinei față de substanțe fără azot în moleculă, literatura oferă mai puține date. Se menționează totuși reacțiile cu: cetoacizi (acid levulinic, piruvic, cetoglutaric), cu hidroxiacizi (acid citric (11), cu zaharuri (fructoză, dihidroxiacetona, gliceraldehidă) (12—13), cu acidul ascorbic (14), cu acidul barbituric (15), cu esteri.

La analiza prin CSS, compușii majoritari din extract dau cu ninhidrina o colorație portocaliu-roșcată (3). Spectrele în vizibil ale eluatelor în metanol ale produșilor de reacție prezintă maxime de absorbție la 470 nm.

Pe baza acestor date, în lucrarea de față am instituit o metodă spectrală de determinare cantitativă a principiilor active conținute în extract. Efectuând reacția direct între extract și ninhidrină — în soluții în metanol —, aceasta se produce numai după evaporarea solventului, urmată de încălzirea probei timp de 8—10 minute, la 125—135°C. Raportul de reacție, determinat spectral prin metoda variațiilor continue Jobb, folosind isopetasină drept etalon, este de 1 mol isopetasină : 2 moli ninhidrină.

Variația absorbției la 470 nm, în funcție de concentrație urmează legea Lambert-Beer pe domeniul de concentrații de 12—35 $\mu\text{g/ml}$, având coeficientul procentual de absorbție $a_1^1 \%_{\text{cm}} = 375$, respectiv coeficientul molar de absorbție, $a_1^1 \text{ m} = 11\,850$.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-a utilizat metoda spectrală în vizibil, folosind ninhidrină p.a. (Austral, Viena) și isopetasină provenită de la Institutul de chimie organică și biochimie al Academiei de Științe din Praga. Extractele analizate au fost preparate la Laboratorul de farmacognozie al facultății. Metanolul, utilizat ca solvent, de puritate p.a. este preparat la Fabrica „Reactivul“, București.

Determinările spectrale s-au efectuat cu un spectrofotometru Specord UV—VIS, Zeiss, Jena.

MODUL DE LUCRU

Se cântăresc, la balanța analitică, aproximativ 0,08 g extract, se dizolvă în 30—40 ml metanol și se aduce cantitativ într-un balon cotate de 250 ml, completând la semn cu solvent. Într-un pahar Berzelius de 100 ml se introduc 5 ml din soluția preparată, se adaugă 1,1 ml soluție ninhidrină 0,01 m (0,178 g/o) și se încălzește sub nișă pînă la evaporarea completă a solventului. Se menține apoi proba în etuvă la 125—135°C timp de 8—10 minute, pînă se obține o colorație portocaliu-roșcată. Se scoate vasul din etuvă, se lasă să ia temperatura camerei, apoi se adaugă 20—30 ml metanol. După 2—3 minute, conținutul vasului se aduce cantitativ într-un balon cotate de 50 ml, completând la semn cu metanol, apoi se citește absorbția la 470 nm.

Calculul concentrației se efectuează după formula :

$$C \% = \frac{a \cdot d}{a_1^1 \%_{\text{cm}} \cdot m}$$

în care : a = absorbția la 470 nm ; d = diluția (2 500) ; $a_1^1 \%_{\text{cm}} = 375$; m = cantitatea de extract cîntărită, exprimată în grame.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Rezultatele — exprimate în isopetasină — obținute pentru determinarea cantitativă a principiilor active din patru extracte distincte sînt menționate în tabelul I.

După cum se observă din tabel, conținutul procentual în principii active al celor patru extracte analizate este destul de apropiat, iar exac-

Tabelul I

Extract nr.	$\bar{X}$ (%)	$S_{\bar{X}}$	$tS_{\bar{X}}$	$\bar{X} \pm tS_{\bar{X}}$
1	81,72	0,13	0,29	$81,72 \pm 0,29$
2	81,60	0,13	0,29	$81,60 \pm 0,29$
3	75,05	0,16	0,26	$75,05 \pm 0,36$
4	72,31	0,14	0,32	$72,31 \pm 0,32$

titatea metodei este foarte bună. Metoda permite obținerea de rezultate reproductibile și se pretează la determinarea principiilor active și din pulberi conținând 20% extract.

Menționăm că extractele analizate diferă între ele prin solventul utilizat pentru extracție, tehnica de purificare și perioada de conservare.

CONCLUZII

S-a instituit o metodă spectrală, în vizibil, de determinare cantitativă a principiilor active din extractul de *P. hybridus*, bazată pe reacția acestora cu ninhidrină. Metoda este foarte simplă, exactă, destul de rapidă și permite obținerea unor rezultate reproductibile.

BIBLIOGRAFIE

1. AEBI A., WAALER T. — Über die Inhaltstoffe von *P. hybridus*, Fl. Wett. Verlag, Bassel, 1959.
2. CICOTTI A. — Teza de doctorat, I.M.F. București, 1974.
3. PREDESCU I., BĂRZĂ P., ROBESCU T., JUGASTRU M., FÎNTÎNĂ-OBEDEANU E. — Farmacia (Buc.) (sub tipar).
4. AABI A., WAALER T., BÜCHI J. — *Pharm. Weecl.*, 1958, 93, 397.
5. FRIEDMAN M., SIGEL K. — *Biochem.*, 1966, 5, 2, 478.
6. LAGERKRANTZ K. — *Acta chem. scand.*, 1963, 17, 277.
7. YUFEROV V. P. — *Biophysica*, 1968, 13, 6, 1119.
8. FRAHN J. — *J. Chromat.*, 1973, 76, 2, 516.
9. TSARICHENCO A. P. — *Tr. Kuban. Gost. Univ.*, 1971, 23, 146. C.A. 78, 52 342 t.
10. POCHINOC KH. — *Fiziol. Biochem. Kul't Rast.*, 1972, 4, 1, 101, conf. C.A. 72, 31 036 k.
11. ROZENTALC L. — *Pharm. Acta Helv.*, 1961, 36, 662.
12. EDSCHILLING I. — *Gen. Serb. Communs.*, 1961, 5, 517, conf. C.A. 55, 22 440 i.
13. ZACHARIUS R., PORTER W. — *J. Chromat.*, 1967, 30, 1, 190.
14. ADOLF L. — *Arch. Pharm.*, 1961, 193, 294, conf. C.A. 55, 13 770 d.
15. LAKATS B., CLAUDER O. — *Acta Chim. Budapest*, 1962, 71, 1, 93, conf. C.A. 76, 59 287 w.
16. SIDKIY M., MABRAM M. — *Tetrahedron*, 1972, 28, 23, 5 715.

Articol intrat în redacție la 24.05.1978.

Indicele de clasificare : 615.32 Petosites hybridus

SUMMARY

Paraschiva Bărză, Irina Predescu — A NEW SPECTRAL METHOD FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF THE ACTIVE PRINCIPLES IN *PETASITES HYBRIDUS* EXTRACTS, BASED UPON THE NINHYDRIN REACTION

The present paper reports on a new spectral method, in visible light, for global quantitative determination of the active principles in *Petasites hybridus* extracts, based upon the ninhydrin reaction. The method is readily performed, fairly rapid, accurate and gives reproducible results.

РЕЗЮМЕ

Параскива Бърза, Ирина Предеску — НОВЫЙ СПЕКТРАЛЬНЫЙ МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ НАЧАЛ, СОДЕРЖАЩИХСЯ В ВЫТЯЖКЕ ИЗ РАСТЕНИЯ *Petasites hybridum* И ОСНОВАННЫЙ НА РЕАКЦИИ С НИНГИДРИНОМ

Описывается спектральный, наблюдающийся невооруженным глазом метод общего количественного определения действующих начал, содержащихся в вытяжке из *Petasites hybridum* основанный на реакции с нингидрином. Метод является весьма простым, достаточно быстрым, точным и позволяет получать воспроизводимые результаты.

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

Стр.

В. Зотта, Жанна Соаре, Ильяна Кирицэ, А. Мисир, Мария Някшу — Исследование ряда 4-хиназолонов. Сообщение III. N-замещенные амиды 2-метил-4-хинодзон-3 (II) искусной кислоты	65
Петра Бан, Мария Михэилеску, Стефания Муту — Несовместимость антибиотиков с инъекционными растворами. Сообщение II.	69
И. Бан, Г. Сучиу, Виорика Филипаш, Ева Бергнер — Некоторые аспекты взаимодействия ампицилина натрия и основаниями гидрофильных масел.	75
Т. Стан, Василика Антонеску, Еуфемия Штефэнеску, Эльвира Берару — Новый спектрометрический метод для количественного определения сернистого водорода в воздухе	85
Елена Кристя, А. Миссир, В. Ризя, Магдалена Никифор — Фармакодинамические исследования новых тиоуреидов 3,4,5-триметоксибензойной кислоты. Сообщение III.	91
М. Тамаш, Виорика Ходишан, Э. Фэгэрашан — Фуранокумарины, содержащиеся в <i>Peucedanum officinale</i> L.	99
Элиза Гюлу — Исследование из области сравнительной морфоанатомии вида <i>Румекс Л. Лист Черенок. Морфология</i>	103
Элиза Гюлу — Исследование из области сравнительной морфоанатомии вида <i>Румекс Л. Лист Черенок. Сообщение III</i>	103
П. Петку, Екатерина Андронеску, Альциона Монсеску — К вопросу фитохимического исследования вида <i>Polypodium amphibium</i> L. var <i>terestra et aquatica</i>	111
Анна Тэтару, Елена Кристя, Джорджета Неношану, Фелиция Гриеску — Исследования ряда производных триазина. Синтез новых производных и фармакодинамическое их исследование	117
Параскива Бырза, Ирина Предеску — Новый спектральный метод количественного определения действующих начал экстракта из <i>Petasites hybridus</i> основанный на реакции с применением нингидрина	125

Рецензии

SUMAR

Pag.

Lucrări originale. Cercetări experimentale

V. Zotta, Jeana Soare, Ileana Chiriță, Al. Missir, Maria Neucșu — Cercetări în seria 4-chinazolonelor. III. Amide N-substituite ale acidului 2-metil-4-chinazolon-3(1L)acetic	65
Petra Ban, Maria Mihăilescu, Ștefania Mutu — Incompatibilitățile antibioticelelor cu soluții injectabile. Nota II.	69
I. Ban, Gh. Suci, Viorica Filipaș, Eva Bergner — Unele aspecte ale interacțiunii ampicilinei sodice cu baze de unguente hidrofile	75
T. Stan, Vasilica Antonescu, Eufemia Ștefănescu, Elvira Feraru — O nouă metodă spectrofotometrică pentru determinarea hidrogenului sulfurat din aer	85
Elena Cristea, Al. Missir, V. Rizea, Magdalena Nichifor — Cercetări farmacodinamice asupra unor noi tioureide ale acidului 3,4,5-trimetoxibenzoic. Nota III	91
M. Tămaș, Viorica Hodișan, Em. Făgărășan — Furanocumarinele din <i>Peucedanum officinale</i> L.	99
Eliza Ghiuru — Cercetări de morfoanatomie comparată la specii de <i>Rumex</i> L. Frunza. II. Pețiolul. a. Morfologie	103
Eliza Ghiuru — Cercetări de morfoanatomie comparată la specii de <i>Rumex</i> L. Frunza. III. Ochreea	107
P. Petcu, Ecaterina Andronescu, Alciana Moisescu — Contribuții la studiul fitochimic al speciei <i>Polygonum amphibium</i> L., Var. terestre și aquatică	111
Ana Tătaru, Elena Cristea, Georgeta Negoșanu, Felicia Gruescu — Cercetări în seria derivaților de triazină. Sinteza unor noi compuși și studii farmacodinamice	117
Paraschiva Bărză, Irina Predescu — O nouă metodă spectrală de determinare cantitativă a principiilor active din extractul de <i>Petasites hybridus</i> , bazată pe reacția cu ninhidrină	125

Recenzii

„Taxele poștale achitate conform aprobării D.G.P.Tc. nr. 137/8841/1978”

EDITURA MEDICALA



I. P. „Informația” nr. 1174

42900

Lei 6

E 2159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

07.

REFERALVA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE :

Redactor responsabil :

Redactor responsabil adjunct :

Secretari responsabili de redacție :

prof. D. GR. CONSTANTINESCU

prof. V. STĂNESCU

conf. VASILICA ANTONESCU

prof. Șt. TAMĂȘDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), farm. ANA BE-
RECHET, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm.
I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FIRȘIROTU, farm. M. GEOR-
GESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, conf. D. MONCIU,
prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚLEANU, conf. I. POPA,
farm. NICULINA POPA, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. E. PUȘCARU,
conf. N. ȚUCHEL, farm. R. VASILIEV

3

IULIE — SEPTEMBRIE 1979

CONTENTS

	<u>Page</u>
Original Contributions. Experimental Research	
Gh. Morait, Laurenția Petroniu, V. Turculeț — <i>Contributions to the spectrophotometric dosage of chloroquine. Note II</i>	129
O. Hamza, L. Domokos, G. Rácz — <i>Contributions to the identification of Potentilla anserina extracts</i>	135
T. Stan, Vasilica Antonescu, Dan Bălălău, Eufemia Ștefănescu, Ef. Maței — <i>A new spectrophotometric method for the determination of sulphur dioxyde in the air</i>	141
T. Stan, Vasilica Antonescu, Eufemia Ștefănescu, Elisabeta Toma, I. Popa — <i>Studies concerning the stability of the di-sulphidic-mercury complex used in the volumetric micro-dosage of sulphur dioxyde in the industrial environments</i>	147
D. Oțeleanu, Maria Agnes Dimitriu — <i>A new class of suphonamides: 2-(p-hidroxybenzensulphonamides)-5-R-mercapto-1,3,4-thiadinazoles. Note I.</i>	151
D. Oțeleanu, Maria Agnes Dimitriu — <i>New derivatives in the series of 2-(benzene-sulphonamides)-5-R-mercapto 1,3,4-thiadiazoles with biological activity. Note II</i>	157
D. Oțeleanu, Maria Agnes Dimitriu — <i>A new class of sulphonamides: 2-(p-hidroxybenzensulphonamides)-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazoles. Note II</i>	163
Lidia Proinov, Cornelia Ban, Marcela Topîrceanu, Doina Diaconescu — <i>Contributions to the study of the behavior of 1-cyancethyl-4-arylthio-semicarbazides in cyclization reactions</i>	167
Adriana Popovici, Gabriela Suci, Brigitte Singer — <i>The study of biodisponibility of nicotinamide S in the presence of other vitamins and of some auxiliary substances</i>	175
Luminița Păunescu, S. Fișel, N. Oiță — <i>Contributions to the identification of some phenothiazine compounds. Note I. Reactions for the identification of 2-methionine-phenothiazine acid disulfide</i>	183
Lucia Murgu, Maria Stanciu — <i>Indomethacine. Experimental studies on the enzymatic induction through phenobarbital and metaqualone</i>	187

Reports

1079 DEL 8



CIBA-GEIGY în colaborare cu:

INTREPRINDEREA DE MEDICAMENTE BUCUREȘTI

*MEXAFORM



INTREPRINDEREA DE ANTIBIOTICE IAȘI

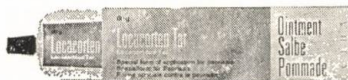
*LOCACORTEN



LOCACORTEN-VIOFORM

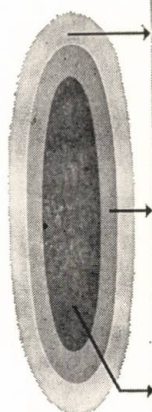


*LOCACORTEN-TAR



Mexase o performanță galenică

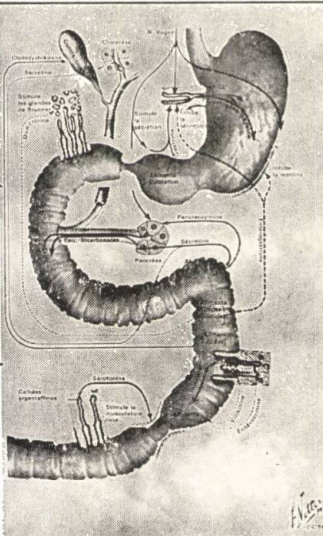
Toată digestia într-un drajeu



Bromelina înlocuiește și activează pepsina implicată în digestia proteinelor, **normalizează digestia la nivelul stomacului**

Acidul dehidrocolic - colector fiziologic, induce secreția biliară și asigură emulsionarea lipidelor; **Pancreatina** este indispensabilă digestiei glucidelor, lipidelor și proteinelor **normalizează digestia la nivelul ficatului și pancreasului**

Iodclorhidroxichinoleina și **Fenantrolinchinona** echilibrează flora intestinală, inhibind fermentația excesivă, **normalizează digestia la nivelul intestinului**



Pentru informații suplimentare:

CIBA-GEIGY Reprezentanța Tehnică
Strada Lt. Lemnea 4
R-71106 București
Tel. 14.71.06/14.65.85

PUBLICOM

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Contribuții la dozarea spectrofotometrică a clorochinei. Nota II

Gh. Morait, Laurenția Petroniu, V. Turculeț

Laboratorul de chimie analitică, Facultatea de farmacie,
București

REZUMAT

S-a efectuat un studiu complex fizico-chimic asupra reacțiilor de precipitare a clorochinei cu tetrafenilborat de sodiu și acid fosfowolframic. Aceste reacții au servit la determinarea spectrofotometrică în ultraviolet a clorochinei, folosindu-se ca solvent D.M.F. S-a studiat variația absorbantei în funcție de lungimea de undă, timp, pH și concentrație, stabilindu-se condițiile determinării cantitative. Rezultatele obținute au fost interpretate statistic, valoarea coeficientului r indicând o corelație deplină între absorbantă și concentrație.

Chloroquinum
Spectrofotometrie

Clorochina (Delagyl, Nivaquine, Resochin B, Arlen, Neochin) este, din punct de vedere chimic, sulfat sau difosfat de 7-clor-4-(4'-dietilamino-1'-metil-butilamino)-chinolină, care are o acțiune antimalarică (curativ și preventiv) fiind administrată și în amibiaza hepatică și pulmonară, în lupusul eritematos și în poliartrita cronică evolutivă.

Conține în molecula sa grupări aminice, care prin atomii de azot cu perechi de electroni neparticipanți contribuie la determinarea caracterelor analitice, formînd precipitate cu reactivi cu anioni voluminoși, complecși, cu diferiți cationi cu număr mare de electroni pe ultimul înveliș sau cu sarcină mare etc. Aceste proprietăți au fost folosite, în diferite lucrări (1—19), la determinarea cantitativă a clorochinei.

Într-o lucrare anterioară s-a prezentat studiul calitativ al reacțiilor de precipitare ale clorochinei cu tetrafenilboratul de sodiu și acidul fosfowolframic (1), precum și rezultatele obținute la determinarea cantitativă gravimetrică.

În continuarea cercetărilor noastre am căutat să folosim aceste reacții și la determinările cantitative spectrofotometrice.

DETERMINAREA SPECTROFOTOMETRICĂ SUB FORMĂ DE TETRA-FENILBORAT

Ținând seama de absorbanțele tetrafenilboratului de sodiu (ionul tetrafenilborat nu absoarbe în ultraviolet apropiat; el prezintă două maxime bine definite, la 266 și la 274 nm), ca și ale tetrafenilboratului de clorochin, dizolvat în D.M.F., am instituit o metodă de dozare spectrofotometrică în ultraviolet. În principiu, această metodă constă în precipitarea clorochinei cu tetrafenilborat de sodiu după tehnica descrisă la metoda gravimetrică, dizolvare în D.M.F., după care se citesc absorbantele la lungimea de undă la care tetrafenilboratul singur nu prezintă absorbantă.

În vederea stabilirii metodei de dozare, s-a studiat absorbanta în funcție de lungimea de undă (334,44 nm), în funcție de timp (absorbanta se menține constantă timp de 2 ore) și s-a determinat apoi variația absorbției în funcție de concentrație, pentru a se institui limitele de concentrații între care se respectă legea Lambert-Beer.

Cu ajutorul celor doi parametri, concentrație și absorbantă, s-a trasat curba etalon (fig. 1).

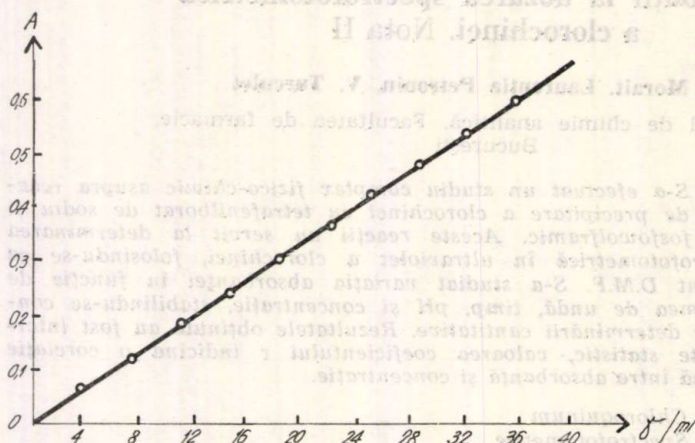


Fig. 1. — Variația absorbantei în funcție de concentrație. Curba etalon.

Din determinările efectuate rezultă că legea Lambert-Beer are aplicabilitate cu multă exactitate în limitele de concentrație 3,6—36 γ/ml. Determinările s-au efectuat la spectrofotometrul automat Spekord UV VIS, folosindu-se o cuvă de 1 cm, iar ca martor D.M.F.

Rezultatele obținute la dozarea absorbțimetrică au fost prelucrate statistic (tabelele I și II).

În tabelul III sînt prezentate valorile obținute la determinările spectrofotometrice efectuate pe probe de substanță precipitată, de concentrație necunoscută.

DETERMINAREA SPECTROFOTOMETRICĂ SUB FORMĂ DE FOSFOWOLFRAMAT

Precipitatul de fosfowolframat de clorochin, obținut după tehnica descrisă la metoda gravimetrică, solubilizat în D.M.F., a fost folosit de noi la stabilirea unei metode de dozare spectrofotometrică. Fosfowolfra-

Variațiile absorbantei în funcție de concentrație

Nr. crt.	Tetrafenilborat de clorochin luat în analiză (mg)	Absorbanța y	Datele prelucrării statistice
1	0,0036	0,060	$n = 10$
2	0,0072	0,120	$\bar{X} = 0,0198$
3	0,0108	0,180	$\bar{y} = 0,33$
4	0,0144	0,240	$\sigma_x = 0,0103$
5	0,0180	0,300	$\sigma_y = 0,1723$
6	0,0216	0,360	
7	0,0252	0,420	$r = 1,00$
8	0,0288	0,480	$x = 0,0599 \ y + 0,000002$
9	0,0324	0,540	$x = 15,668 \ x - 0,000032$
10	0,0360	0,600	

Tabelul II

Datele și rezultatele intermediare ale calculului statistic obținute la dozarea spectrofotometrică a clorochinei sub formă de tetrafenilborat

Nr. crt.	x	x^2	y	y^2	xy	$x + y$	$(x + y)^2$
1	0,0036	0,0000129	0,060	0,0036	0,000216	0,0636	0,0040449
2	0,0072	0,0000518	0,120	0,0144	0,000864	0,1272	0,0161798
3	0,0108	0,0001166	0,180	0,0324	0,001944	0,1908	0,0364046
4	0,0144	0,0002073	0,240	0,0576	0,003456	0,2544	0,0647193
5	0,0180	0,0003240	0,300	0,0900	0,005400	0,3180	0,1011240
6	0,0216	0,0004665	0,360	0,1296	0,007776	0,3816	0,1456185
7	0,0252	0,0006350	0,420	0,1764	0,010584	0,4452	0,1982030
8	0,0288	0,0008294	0,480	0,2304	0,013824	0,5088	0,2588774
9	0,0324	0,0010497	0,540	0,2916	0,017496	0,5724	0,3276417
10	0,0360	0,0012960	0,600	0,3600	0,021600	0,6360	0,4044960
X	0,1980	0,0049892	3,300	1,3860	0,083160	3,4980	1,5573092

$$\bar{X} = 0,01980$$

$$\bar{Y} = 0,330$$

$$\sigma_x = 0,0103392$$

$$\sigma_y = 0,1723368$$

$$r = 1,00$$

$$y = 16,66829$$

$$x = 0,0000321$$

$$x = 0,059994 \ y + 0,000002$$

Tabelul III

Rezultatele obținute la dozarea spectrofotometrică a clorochinei sub formă de tetrafenilborat

Nr. crt.	Tetrafenilborat de clorochin luat în analiză (mg)	Clorochin corespunzător (mg)	Tetrafenilborat de clorochin găsit	
			mg	%
1	0,003862	0,001691	0,003836	99,84
2	0,007613	0,003334	0,007603	99,87
3	0,008541	0,003741	0,008536	99,89
4	0,009516	0,004168	0,009513	99,97
5	0,011245	0,004925	0,011234	99,91
6	0,013826	0,006056	0,013821	99,93
7	0,022833	0,010001	0,022779	99,78
8	0,028615	0,012534	0,028610	99,97
9	0,032422	0,014201	0,032383	99,88
10	0,034781	0,015234	0,034778	99,97

matul de clorochin prezintă o absorbantă la 332,22 nm (absorbanța nu variază timp de două ore) și respectă legea Lambert-Beer pentru intervalul de concentrație 1,5—15 γ /ml (figurile 2 și 3).

Fig. 2. — Variația absorbantei în funcție de concentrație.

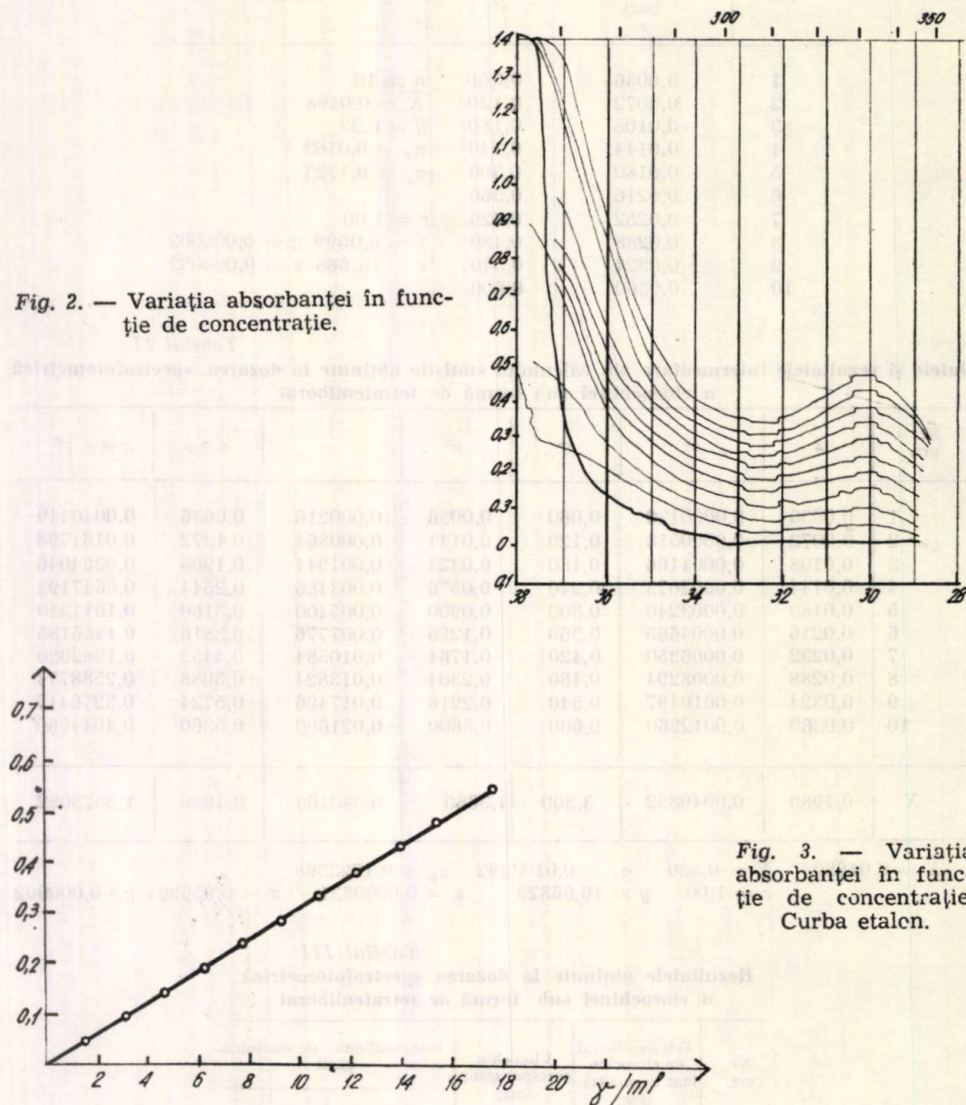


Fig. 3. — Variația absorbantei în funcție de concentrație. Curba etalon.

Pe baza datelor obținute la întocmirea curbei etalon (absorbanța notată cu y și concentrația cu x) înregistrate în tabelul IV, se prezintă în tabelul V, sub formă centralizată, datele de bază și rezultatele intermediare ale calculului statistic.

În tabelul VI sînt prezentate valorile obținute la determinările spectrofotometrice efectuate pe probe de concentrație necunoscută de substanță precipitată.

Tabelul IV
Variațiile absorbanței în funcție de concentrație

Nr. crt.	Fosfowol-framat de clorochin luat în analiză x	Absor-banța y	Datele prelucrării statistice
1	0,00154	0,047	$n = 10$
2	0,00308	0,094	$\bar{X} = 0,0085$
3	0,00462	0,140	
4	0,00616	0,188	$\bar{Y} = 0,2589$
5	0,00770	0,237	$\sigma_x = 0,0044$
6	0,00924	0,282	$\sigma_y = 0,1354$
7	0,01078	0,329	
8	0,01232	0,377	$r = 1,00$
9	0,01386	0,425	$x = 0,0327 \quad y + 0,00001$
10	0,01540	0,470	$y = 30,6061 \quad x - 0,0003$

Tabelul V

Datele și rezultatele intermediare ale calculului statistic obținute la dozarea spectrofotometrică a clorochinei sub formă de fosfowolframat

Nr. crt.							
1	0,00154	0,0000024	0,470	0,002209	0,0000724	0,048540	0,0023561
2	0,00308	0,0000095	0,094	0,008836	0,0002895	0,097080	0,0094245
3	0,00462	0,0000213	0,140	0,019600	0,0006468	0,144620	0,0209149
4	0,00616	0,0000379	0,188	0,035344	0,0011581	0,194160	0,0376981
5	0,00770	0,0000593	0,237	0,056169	0,0018249	0,244700	0,0598781
6	0,00924	0,0000854	0,282	0,079524	0,0026057	0,291240	0,0848207
7	0,01078	0,0001162	0,329	0,108241	0,0035466	0,339780	0,1154504
8	0,01232	0,0001518	0,377	0,142129	0,0046446	0,389320	0,1515701
9	0,01386	0,0001921	0,425	0,180625	0,0058905	0,438860	0,1925981
10	0,01540	0,0002372	0,470	0,220900	0,0072380	0,485400	0,2356132
	0,08470	0,0009131	2,589	0,853577	0,0279171	0,673700	0,9103242

$$\bar{X} = 0,00847 \quad \bar{Y} = 0,2589 \quad \sigma_x = 0,00442 \quad \sigma_y = 0,13536 \quad r = 1,00$$

$$x = 0,03267 \quad y + 0,00001 \quad y = 30,606 \quad x - 0,00033$$

Tabelul VI
Rezultatele obținute la dozarea spectrofotometrică a clorochinei sub formă de fosfowolframat

Nr. crt.	Fosfowol-framat de clorochin luat în analiză (mg)	Clorochin corespunzător	Fosfowolframat de clorochin găsit	
			mg	%
1	0,001868	0,000360	0,001860	99,57
2	0,002543	0,000491	0,002531	99,53
3	0,005421	0,001046	0,005418	99,94
4	0,007362	0,001421	0,007355	99,77
5	0,008549	0,001650	0,008538	99,87
6	0,009632	0,001859	0,009628	99,96
7	0,010815	0,002087	0,010807	100,00
8	0,012416	0,002396	0,012407	99,92
9	0,014723	0,002841	0,014683	99,73
10	0,015238	0,002941	0,015201	99,80

CONCLUZII

Pe baza unui studiu complex asupra reacțiilor dintre clorochină și tetrafenilboratul de sodiu și acidul fosfowolframic (comportarea precipitatului din punct de vedere termic, spectre în infraroșu și ultraviolet, analize elementare de carbon, hidrogen, azot) s-au instituit noi metode de dozare spectrofotometrică în ultraviolet. Clorochina precipită cu cei doi reactivi și, după separarea și purificarea precipitatului, se dezvoltă în D.M.F. și se înregistrează absorbantele la 332 și 334 nm. La aceste lungimi de undă, anionii din precipitat, precum și solventul folosit nu prezintă absorbantă. Rezultatele determinărilor spectrofotometrice au fost interpretate statistic prin analiza regresiei, metoda celor mai mici pătrate.

Metodele stabilite sînt exacte și reproductibile, permițînd dozarea cantităților mici de clorochin.

BIBLIOGRAFIE

1. MORAIT GH., PETRONIU L., TURCULET V. — *Farmacia (Buc)*, 1976, XXIV, 4.
2. CASTAGNON R., SILVESTRE M. — *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1966, 105, 3, 121—127.
3. PARIKH P. M., MUKHERJI S. P. — *Indian J. Pharm.*, 1963, 25, 269—270.
4. KARNY P., BILLON J. P., BIGEARD F. — *Ann. pharm. franç.*, 1960, 13, 12.
5. ROUSHDI I. M., SHAFIK R. M. — *J. pharm. Sci.*, 1968, 9, 57, 63.
6. NICKEL P. — *Pharm. Ztg. (Frankfurt)*, 1968, 113, 42, 1 609—1 672.
7. SCHILL G. — *Acta. pharm. Suc.*, 1965, 2, 2, 99—108, C. A., 1965, 63, 1 657 b; 1965, 63, 8 125 b.
8. STEPAN J., NAKAC B. — *Med. exp.*, 1964, 11, 5 352—358.
9. WAARST V. — *Arch. Pharm. Chem.*, 1964, 71, 116—121.
10. ROGERS A. R. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1959, 11, 291—296.
11. VYKYDAL M., PEGRIMOVA E., DEMKOVA V., KALAB M. — *Čss. Lék. Čes.*, 1967, 106, 44—47; C.A. 1967, 67, 72 067 h.
12. KAZYAK LEC, KNOLBOCK E. C. — *Anal. Chem.*, 1963, 35, 1 448—1 452.
13. MONNET R., BOITEAU H., MOUSSION C. — *Ann. Biol. clin. (Paris)*, 1964, 22, 3—4, 429—439; C.A., 1964, 61, 7 344 d.
14. UDENFIEND S., DANIEL E., DUGGAN-VASTA B. M., DRODIE B. B. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1957, 120, 26—32; C.A., 1957, 51, 18 473 d.
15. OBRUCNIK P., VYKYDAL M., JORDA V. — *Bratisl. lek. Listy*, 1961, 41, 1, 610—616; C.A., 1962, 56, 3 751 b.
16. MORIOKA MASAYOSHI — *Jakugaku Zasshi*, 1957, 77, 200—206; C.A., 51, 8 367 b.
17. COOPER P. — *Pharm. J.*, 1956, 177, 495—496; C.A., 1957, 51, 673 g.
18. GOLDBAUM L. R., KASYAK L. — *Anal. Chem.*, 1956, 28, 1 239—1 290.
19. KATRITZKY A. R., JONES R. A. — *J. chem. Soc.*, 1960, 2 942.

Articol intrat în redacție la 5.III.1979.

Indicele de clasificare : 615.75 clorochin : 545.822

SUMMARY

Gh. Morait, Laurenția Petroniu, V. Turculet — CONTRIBUTIONS TO THE SPECTROFOTOMETRIC DOSAGE OF CHLOROQUINE. NOTE II.

A complex physico-chemical study was carried out, on precipitation reactions of chloroquine with sodium tetraphenylborate and phosphowolframic acid. These reactions have served for the spectrophotometric determination in the UV range of chloroquine, with D.M.F. as a solvent. The variation of the absorbance was studied in relation with the wavelength, time, pH and concentration, and conditions have been established for the quantitative determination. The results obtained have been interpreted in the light of statistical processing, the value of the r coefficient showing complete correlation of absorbance and concentration.

Acțiunea antibacteriană a extractelor de *Potentilla anserina*

O. Hamza, L. Domokos, G. Răcz

I.M.F. Tirgu Mureș

REZUMAT

S-a urmărit acțiunea antibacteriană a extractelor de *Potentilla anserina* L. față de zece specii de bacterii implicate în afecțiuni enterale, utilizându-se metoda predifuziunii și repetată cu metoda difuziunii. Extrasele fluide (1:1) obținute din părțile aeriene manifestă o inhibiție totală față de *Salmonella enteritidis*, *S. paratyphi A*, *S. paratyphi B*, *Shigella flexneri* 2a, *Shig. sonnei* și *Staphylococcus aureus*: inhibiție parțială în caz de *Salmonella typhi*, *S. paratyphi C* și *Escherichia coli* O₅₅:B₅. La *Salmonella typhimurium* inhibiția este neînsemnată. Extractele obținute din părțile subterane prezintă inhibiție totală față de toate sușele studiate, cu excepția cazului *Salmonella typhi*, la care inhibiția este neînsemnată.

Plante

Antiseptice

În prezent dispunem de puține medicamente pentru tratarea unor afecțiuni cronice enterale (colită, enterocolită). Dezavantajele folosirii îndelungate, respectiv repetate, a antibioticelor cu spectru larg sînt cunoscute.

Potentilla anserina L. (coada racului) este o specie răspîdită în flora R.S. România, dar valorificată în mică măsură. Este folosită empiric atît în țara noastră, cit și în nordul și nord-vestul Europei, atribundu-i-se un efect antidiareic și spasmolitic. La noi în țară, *Anserinae herba* intră în compoziția ceaiului antidiareic cu indicația: gastroenterite și colite cronice, în afecțiuni enterale de obicei de etiologie infecțioasă. Efectul antibacterian a fost urmărit de Maria Péter și colab. (1973), comparativ cu celelalte produse vegetale ce intră în compoziția ceaiului antidiareic (Plafar), din „Nomenclatorul terapeutic al Ministerului Sănătății”.

Scopul urmărit a fost cunoașterea acțiunii antibacteriene asupra unui număr mai mare de germeni implicați în afecțiuni enterale.

Farmacia, vol. XXV, nr. 3, anul 1979

MATERIAL ȘI METODA

Părțile vegetale au fost recoltate din flora spontană a județului Covasna. Din produsul uscat am preparat extracte fluide la care — după îndepărtarea alcoolului — titrul a fost de 1 ml = 1 g produs vegetal. Bacteriile asupra cărora am urmărit acțiunea au fost izolate de la bolnavi suferinzi de următoarele afecțiuni: febra tifoidă, febra paratifoidă, dizenterie, enterită și toxiinfecție alimentară. Astfel, au fost alese zece surse: *Salmonella typhi*, *E. enteritidis*, *S. paratyphi* A, *S. paratyphi* B, *S. paratyphi* C, *S. typhimurium*, *Shigella flexneri* 2a, *Shigella sonnei*, *E. coli* O₅₅:B₅ și *Staphylococcus aureus*.

Am utilizat două medii de cultură prevăzute de Farmacopeea Română, ed. a VIII-a. Mediul nr. 1 este format din geloză în proporție de 20 g la 1 000 ml apă distilată. Mediul nr. 2 conține: peptonă 15 g; agar-agar 10 g; acid glutamic 0,1 g; KH₂PO₄ 0,5 g; K₂HPO₄ 1,0 g; NaCl 5 g; glucoză 5 g; apă distilată pînă la 1 000 ml (pH 7,2). Am folosit metoda predifuziunii și metoda difuziunii. În primul caz (metoda predifuziunii) în 15 ml mediu de cultură nr. 2 (în prealabil topit, pe urmă răcit la 56°C) a fost înglobat 1 ml, respectiv 2 ml, extract fluid. După solidificarea mediului de cultură în care s-a înglobat extractul vegetal, am făcut însămînțarea cu tulpinile bacteriene specificate mai înainte, utilizînd o concentrație de 0,01 ml (600 000 germeni/ml). În paralel am urmărit dezvoltarea microorganismelor și fără adaos de material de cercetat, folosind același mediu de cultură. În al doilea caz (metoda difuziunii) am folosit ambele medii de cultură. Mediul nr. 1 topit a fost turnat în cutii Petri, în cantitate de 10 ml, iar după solidificare am turnat pe acesta 15 ml din mediul nr. 2. După răcire la 56°C am înglobat 1 ml suspensie bacteriană (600 000 germeni/ml). În scopul formării de godeuri, în mediul nr. 2 au fost introduși cilindri de sticlă cu un diametru de 10 mm; după solidificarea mediului, cilindrii au fost scoși iar în godeurile astfel formate am picurat un volum corespunzător de extract fluid (0,05; 0,1; 0,15; 0,2 ml). A urmat pătrunderea timp de 30 minute, la temperatura camerei, pentru asigurarea difuzării, pe urmă am incubat la temperatura de 37°C, timp de 24 de ore, și am citit diametrul zonei de inhibiție.

DISCUȚIA REZULTATELOR

Pentru a cunoaște stabilitatea în timp a extractelor fluide de *Potentilla anserina* L, am urmărit acțiunea lor și după o conservare de un an. În majoritatea cazurilor, mai ales la extractele de rădăcini, acțiunea rămîne neschimbată sau a scăzut fără să dispară însă. Rezultatele privitoare la metoda predifuziunii sînt redată în tabelul I.

Se poate constata că extractele obținute din părțile supratereștre manifestă inhibiție totală față de *Salmonella enteritidis*, *S. paratyphi* B,

S. paratypi A, *Shigella flexneri* 2a, *Shigella sonnei* și *Staphylococcus aureus* ; inhibiție parțială în cazul sușelor *Salmonella typhi*, *S. paratypi* C și *E. coli* O₅₅ : B₅.

La *Salmonella typhimurium* inhibiția este neînsemnată. Se remarcă faptul că extractele obținute din părțile subterane prezintă inhibiție totală față de toate sușele studiate, cu excepția speciei *Salmonella typhi* la care inhibiția este parțială. Aceste rezultate din urmă sînt în concordanță cu practica medicinei populare din unele țări, unde o utilizare preponderentă o au părțile subterane, față de cele supraterestre.

Metoda difuziunii am aplicat-o la *Salmonella enteritidis*, *S. paratypi* A și *Shigella flexneri* 2a. Din datele cuprinse în tabelul II rezultă

Tabelul 1

Acțiunea antibacteriană determinată prin metoda predifuziunii
(cite 1 ml extract fluid corespunzînd la 1 g produs vegetal la 15 ml mediu de cultură)

Nr. crt.	Microorganismul	Martor	Anserinae herba		Anserinae radix et rhizoma	
			extract proaspăt	după 12 luni de păstrare	extract proaspăt	după 12 luni de păstrare
1	<i>Salmonella typhi</i>	Ø	++	±	++	±
2	<i>S. enteritidis</i>	Ø	++++	++++	++++	++++
3	<i>S. typhimurium</i>	Ø	±	±	++++	++++
4	<i>S. paratypi</i> A	Ø	++++	++++	++++	++++
5	<i>S. paratypi</i> B	Ø	++++	++++	++++	++++
6	<i>S. paratypi</i> C	Ø	++	±	++++	++++
7	<i>Shigella flexneri</i> 2a	Ø	++++	++++	++++	++++
8	<i>Shigella sonnei</i>	Ø	++++	++	++++	++++
9	<i>E. coli</i> O ₅₅ : B ₅	Ø	++	±	++++	++++
10	<i>Staphylococcus aureus</i>	Ø	++++	++++	++++	++++

Legendă:

++++ inhibiție totală; ++ inhibiție parțială; ± inhibiție neînsemnată; Ø lipsă de inhibiție

Tabelul II

Acțiunea antibacteriană determinată prin metoda difuziunii
(0,05 ml și 0,1 ml extract fluid)

Nr. crt.	Microorganismul	Potentilla anserina			
		herba		radix et rhizoma	
		0,05	0,1	0,05	0,1 (ml)
1.	<i>Salmonella enteritidis</i>	15,0	16,3	16,4	17,9
2.	<i>S. paratypi</i> A.	16,4	19,2	16,7	18,9
3.	<i>Shigella flexneri</i> 2a	23,9	26,8	24,1	28,4

Obs. Cifrele reprezintă diametrul zonei de inhibiție în mm.

că în cazul volumelor de 0,05 și, respectiv, 0,1 ml efectul inhibitor este pronunțat, dintre cele trei sușe cea mai sensibilă fiind *Shigella flexneri* 2a.

CONCLUZII

Specia *Potentilla anserina* L, care poate fi recoltată în cantități practic nelimitate din flora spontană, reprezintă o materie primă ce poate servi la obținerea de medicamente cu acțiune antibacteriană, destinate uzului gastroenterologic.

BIBLIOGRAFIE

1. ALBULESCU D., MIHELE D. — *Farmacia* (Buc.), 1968, 16, 9, 545—552.
2. BANDYUKOVA V. A. — *Rast. Resursi*, 1969, 5, 590—600.
3. EISENREICHOVA A., BUCKOVA I., LEIFERTOVA M., BABINSKA M. — *Čs. Farm.*, 1974, 23, 2, 82—84.
4. KOLODZIEJSKI J., MRUK A. — *Acta. Pol. pharm.*, 1960, 17, 5, 399—405.
5. PÉTER H. MARIA. — Teză de doctorat, I.M.F. Tg. Mureș, 1972.
6. PÉTER H. MARIA, RÁCZ G., PÉTER M. — *Farmacia* (Buc.), 1973, 21, 11, 671—677.
7. RÁCZ G. — *Farmacia* (Buc.), 1960, 8, 2, 97—104.
8. RÁCZ G., FUZI J., DOMOKOS L. — *Rev. med.*, (Tg. Mureș), 1965, 11, 1, 55—58.
9. WILLEMOT J., PARRY G. — *Ann. pharm. franç.*, 1970, 28, 5, 391—395.

Articol intrat în redacție la 23.XI.1978

Indicele de clasificare : 615.32 *Potentilla anserina* L

SUMMARY

O. Hamza, L. Domokos, G. Rác — CONTRIBUTIONS TO THE IDENTIFICATION OF POTENTILLA ANSERINA EXTRACTS

The antibacterial effects were followed, of extracts from *Potentilla anserina* L against ten strains of bacteria implicated in enteral infections. The methods used in the study were the repeated pre-diffusion and the diffusion methods. Fluid extracts (1:1) obtained from the aerial parts show a capacity for total inhibition against *Salmonella enteritidis*, *S. paratyphi* A, *S. paratyphi* B, *Shigella flexneri* 2a, *Shigella sonnei* and *Staphylococcus aureus*. It also showed a capacity for partial inhibition against *Salmonella typhi*, *S. paratyphi* C and *Escherichia coli* O₅₅:B₅. Inhibition of *Salmonella typhimurium* was not significant. Extracts obtained from subterranean parts displayed a capacity for total inhibition of the strains mentioned above, excepting *Salmonella typhi*, the inhibition of which was not significant.

РЕЗЮМЕ

О. Хамза, Л. Домокош, Г. Рачь — АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ВЫТЯЖЕК ИЗ *Potentilla anserina* L. в отношении 10 видов бактерий, участвующих в кишечных заболеваниях, применяя метод предиффузии и повторения с методом диффузии.

Жидкие вытяжки (1:1), полученные из воздушных частей, проявляют полное торможение в отношении *Salmonella enteritidis*, *S. paratyphi A*, *S. paratyphi B*, *Shigella flexneri* 2a, *Shigella sonnei* и *Staphylococcus aureus*. Частичное торможение, если речь идет о *Salmonella typhi*, *S. paratyphi C* и *Escherichia coli* O₅₅B₅ оказывается незначительным.

Полученные из подпочвенных частей растения образцы проявляют полное торможение в отношении всех исследованных штаммов за исключением тифозной сальмонеллы, у которой торможение является незначительным.

Apărut în publicațiile în limba română ale
potentei extracte din părțile aeriene ale
plantelor prin formarea de coagula-
ții de suspensii în apă. Într-o serie de
experiențe s-a demonstrat că extractele
obținute din rădăcinile plantelor au
un efect inhibitor asupra bacteriilor
patogene. În special, s-a observat o
inhibiție completă a *Salmonella enteritidis*,
S. paratyphi A, *S. paratyphi B*,
Shigella flexneri 2a, *Shigella sonnei* și
Staphylococcus aureus. În cazul
Salmonella typhi, *S. paratyphi C* și
Escherichia coli O₅₅B₅, inhibiția este
parțială.

REFERATE

FORMAREA IMPURITĂȚILOR MACROSCOPICE ÎN SOLUȚIILE INJECTABILE, CA O CONSECINȚĂ A INTERACȚIUNII SUBSTANȚELOR TAMPON CU COMPONENTELE STICLEI, D. Herman, Acta pharm. technol. 1979, suppl. 7, 151—158

Este cunoscut faptul că fiolele supraincărcate în cursul fabricației lor pot ceda, pe lângă alcalinitate, și substanțe suspendabile. Deoarece aceste particule în suspensie apar abia după procesul de sterilizare a soluțiilor injectabile respective, care erau perfect limpezi înainte, nu poate fi vorba de praf sau de filamente. Fenomenul are loc și în prezența unor soluții tampon în absența oricărei substanțe medicamentoase, trebuind exclusă formarea acestor impurități macroscopice prin prin descompunerea, precipitarea sau recristalizarea acesteia.

Apariția particulelor în suspensie se poate explica fie prin modificări ale suprafețelor prin formarea de condensate de sticlă, fie prin interacțiunea tamponului citrat din substanțe injectabile cu componentele sticlei, în special în cazul fiolelor brune. Cercetările autorilor au demonstrat că particulele în suspensie erau constituite din silicați și nu aveau nici un caracter cristalin. pH-ul soluțiilor are o mare importanță în privința formării acestor impurități macroscopice, apariția

lor fiind cea mai intensă în jurul pH-ului neutru; sub pH=6 și pentru pH=8, ele au scăzut simțitor.

I. Cruceanu

CONTRIBUȚII LA PREPARAREA ȘI CONTROLUL PERLELOR DE POLIMERI ÎNCĂRCATE CU SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE, H. Kala, M. Dittgen, Acta pharm. technol., 1979, suppl. 7, 177—183

Din cercetările efectuate, autorii au constatat că este posibilă încărcarea ulterioară a perlelor de polimeri cu substanțe medicamentoase. Polimerii sintetizați au fost în măsură să fixeze substanțe medicamentoase în proporție de 38% din greutatea proprie. Proporția dintre macromoleculă și substanța medicamentoasă, timpul de contact, intensitatea mișcării și conținutul în acid acrilic al polimerului influențează direct procesul de fixare. Eliberarea substanței active este în funcție de pH-ul mediului, dar se produce mult mai rapid decât în cazul altor polimeri cercetați. Sînt descrise și prepararea polimerului din: esterul metilic al acidului metacrilic, esterul glicidic al acidului metacrilic și acidul metacrilic, precum și procesul de încărcare a acestuia cu substanțele: medazepam, benzidamin și imipramin sub formă de clorhidrați.

I. Cruceanu

Nouă metodă spectrofotometrică pentru determinarea dioxidului de sulf din aer

T. Stan, Vasilica Antonescu, Dan Bălălău, Eufemia Ștefănescu, E. Maftei

Laboratorul de toxicologie și chimie fizică, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

S-a instituit o metodă spectrofotometrică ce are la bază reacția dintre dioxidul de sulf și ionul de fier (III), pe care îl reduce la ion de fier (II), iar ultimul reacționează cu 2,2'-dipiridil sau cu orto-fenantrolină, când rezultă complexi de culoare roșie, colorimetrabili. Maximum de absorbție în cazul complexului cu 2,2'-dipiridil este la 525 nm, iar în cazul orto-fenantrolinei feroase la 517 nm. Sensibilitatea de estimare este de 0,2 μg/ml.

Bioxid de sulf

Sulfoxizi

Spectrofotometrie

Dioxidul de sulf se numără printre factorii poluanți majori ai atmosferei, din cauza mării sale răspândiri și efectelor nocive asupra vegetației, animalelor și omului. Întrucât ca urmare a unor procese chimice el apare în atmosferele industriale și ale laboratoarelor, precum și în aer datorită unor procese de emisie naturală, ca erupțiile vulcanice sau transformările prin putrefacție ale materiei organice, identificarea și dozarea lui din aer necesită tehnici și metode de analiză toxicologică de mare sensibilitate.

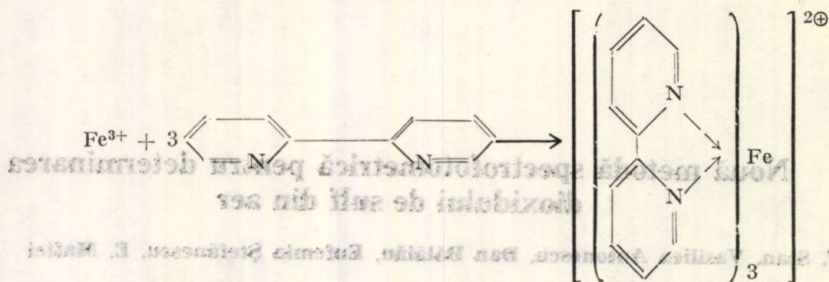
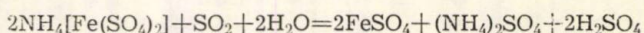
Au fost utilizate metode nefelometrice (5), volumetrice (6), microvolumetrice (7), rapide (4), spectrofotometrice (1) etc. Dintre acestea, metodele spectrofotometrice se disting prin specificitate și o sensibilitate deosebită.

★

În această lucrare ne-am propus ca, plecând de la proprietățile fizico-chimice ale dioxidului de sulf și mai ales de la caracterul său reducător, să instituim o nouă metodă de dozare spectrofotometrică a dioxidului de sulf din aer, atmosferele industriale și ale laboratoarelor, metodă simplă, rapidă, corespunzătoare cerințelor practicii de teren.

Principiul metodei se bazează pe acțiunea reducătoare a dioxidului de sulf asupra ionului de fier (III), cu transformarea acestuia în ion

de fier (II), care reacționează cu 2,2'-dipiridil sau orto-fenantrolină, rezuind un complex colorat în roșu, intensitatea colorației fiind proporțională cu cantitatea de dioxid de sulf care a reacționat.



REACTIVI UTILIZAȚI

1. Soluție de sulfat dublu de amoniu și fier (III) : 0,1505 g substanță se dizolvă în 100 ml apă distilată (R. 1).
2. Soluție hidroalcoolică 1 : 1 de 2,2'-dipiridil 0,20% (R. 2).
3. Soluție absorbantă : 1 ml soluție (R.1.) se amestecă cu 1 ml soluție 2,2'-dipiridil (R.2.) și se adaugă 3 ml apă distilată (R.3.).
4. Soluție etalon : 0,1224 g sare Mohr [sulfat dublu de amoniu și fier (II)] se dizolvă în 10—20 ml apă, se adaugă două picături de acid sulfuric concentrat și se completează cu apă la 100 ml ; 1 ml corespunde la 0,10 mg SO_2 . Prin diluarea a 5 ml la 100 ml se obține soluție etalon de lucru, din care 1 ml corespunde la 0,005 mg SO_2 .

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Se aspiră aerul de cercetat, cu un debit de 0,5 litri/minut, printr-un microabsorbitor ce conține 5 ml soluție absorbantă (R.3.), până la apariția unei colorații roșii.

Recoltarea se face față de un etalon, ce conține 20—25 μg dioxid de sulf, până cînd colorația probei este apropiată de cea a etalonului.

Conținutul microabsorbitorului se aduce cantitativ într-un balon cotat de 25 ml și apoi se completează la semn, cu apă distilată.

Paralel cu pregătirea probei de analizat, se prepară, scara etalon, adăugîndu-se într-o serie de baloane cotate de 25 ml : 1-2-3-4-5-6 ml soluție etalon de lucru, corespunzător concentrațiilor de 5—10—15—20—25 și 30 μg SO_2 ; se adaugă cîte 1 ml soluție 2,2'-dipiridil (R.2.) și se completează la semn, cu apă.

După un repaus de 15 minute, una din probele scării etalon a fost folosită pentru a determina curba de adsorbție. Determinarea s-a efectuat la un spectrofotometru cu înregistrare automată — Specord UV VIS Karl Zeiss, Jena. Aceasta indică un maximum de absorbție la 525 nm (fig. 1).

În continuare, s-a determinat densitatea optică a scării etalon la 525 nm, cuva de 1 cm, față de apă. Datele experimentale și reprezentarea grafică sînt redată în tabelul I și fig. 2.

Determinarea cu orto-fenantrolină. Dacă se folosește în locul reactivului 2,2'-dipiridil, o soluție hidroalcoolică 1 : 1 de orto-fenantrolină 0,20%, se poate determina de asemenea dioxidul de sulf din aer, în

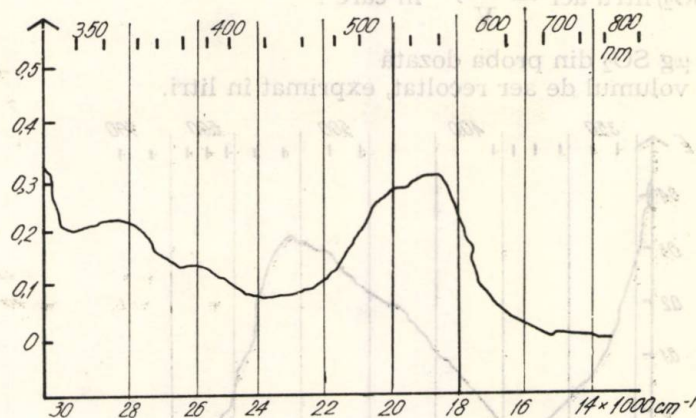


Fig. 1. — Curba de absorbție pentru soluția etalon [complexul Fe(II) cu 2,2'-dipiridil].

Tabelul I

Nr. probei	Concentrația dioxidului de sulf (în μg)	Extincția
1	5	0,055
2	10	0,11
3	15	0,16
4	20	0,21
5	25	0,265
6	30	0,315

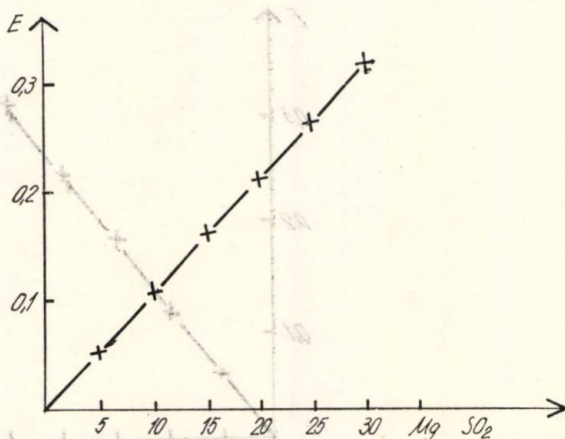


Fig. 2. — Curba de etalonare.

condițiile tehnicii menționate anterior. În acest caz, determinările se efectuează la 517 nm, cuva de 1 cm, față de apă.

Datele experimentale privind curba de absorbție și de etalonare sînt redată în figura 3, tabelul II și figura 4.

Pentru calcul se aplică formula :

$$\mu\text{g SO}_2/\text{litru aer} = \frac{C}{V}, \text{ în care :}$$

$C = \mu\text{g SO}_2$ din proba dozată

$V = \text{volumul de aer recoltat, exprimat în litri.}$

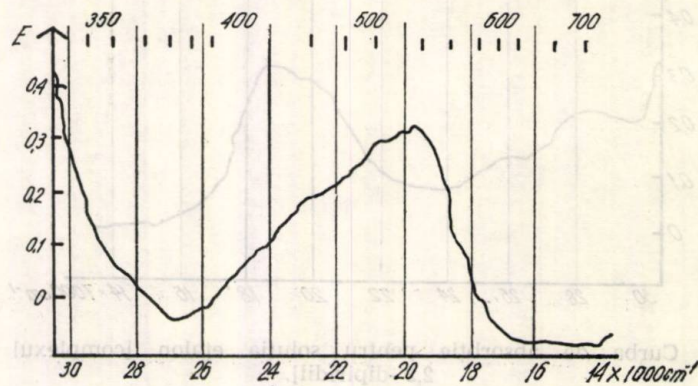


Fig. 3. — Curba de absorbție pentru soluția etalon [complexul Fe(II) cu O-fenantrolină].

Tabelul II

Nr. probei	Concentrația dioxidului de sulf (în μg)	Extincția
1	5	0,06
2	10	0,12
3	15	0,185
4	20	0,25
5	25	0,32
6	30	0,37

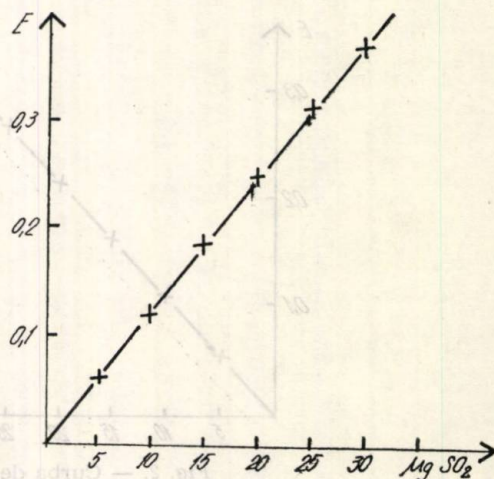


Fig. 4. — Curba de etalonare.

CONCLUZII

1. Reactivii organici (2,2'-dipiridil și 0-fenantrolină) preconizați pentru dozarea colorimetrică a dioxidului de sulf din aer prezintă avantajul că au o mare sensibilitate.

2. Colorația rezultată, în urma reacției dintre acești reactivi și etalonul utilizat de noi, are stabilitate în timp.

3. Metoda prezintă importanță practică pentru dozarea dioxidului de sulf din atmosferele industriale, fiind simplă, rapidă și de mare sensibilitate.

4. Sensibilitatea de estimare este de 0,2 $\mu\text{g/ml}$.

BIBLIOGRAFIE

1. BAICULESCU G., MĂRCUȚĂ P. — *Rev. Chim.*, 1973, 11, 24, 912.
2. CHOVIN P. — *Physico-chimie et physiopathologie des polluants atmosphériques*, Ed. Masson et Cie, Paris, 1972, cap. IV și VI.
3. GRIGORESCU I. — Metode de determinare a contaminărilor atmosferice (uz intern), 1968, 1, 98.
4. IOANID N. și colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1961, 4, 223.
5. POPA I., STAN T. — *Lucrări practice de toxicologie*, I.M.F. București, 1971, p. 68.
6. POPA I., STAN T., ARMĂȘESCU L., EUFEMIA ȘTEFĂNESCU — *Farmacia (Buc.)*, 1974, XXII, 3, 135—139.
7. WEST W. P., GAEKE C. G. — *Ann. Chem.*, 1956, 28, 12, 1 815—1 816.

Articol intrat în redacție la 12.IV.1979.

Indicele de clasificare : 546.224—31 : 545.822

SUMMARY

T. Stan, Vasilica Antonescu, Dan Bălălaşu, Eufemia Ștefănescu, Eftimie Matei — A NEW SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF SULPHUR DIOXYDE IN THE AIR

A spectrophotometric method was applied, based on the reaction between sulphur dioxide and ferric (III) ion, which is reduced to ferric (II) ion. The later reacts with 2,2'-dipyridil, or with orthophenanthroline and red-coloured complexes result that can be evaluated by colorimetric methods. The maximal absorbance in the case of the 2-2'-dipyridil complex is at 525 nm, while in the case of ferrous orthophenanthroline the peak is at 517 nm. The sensitivity of the reaction is of 0,2 micrograms per ml.

РЕЗЮМЕ

Т. Стан, Василика Антонеску, Дан Бăлăлашу, Еуфемия Штефанеску, Ефтимие Матей — НОВЫЙ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ДВУОКИСИ СЕРЫ В ВОЗДУХЕ

Авторы разработали новый спектрофотометрический метод, в основе которого находится реакция между двуокисью серы и ионом железа (III), который восстанавливается до ионов железа (II) и который входит в реакцию с 2,2'-дипиридил или с ортофенантролином, в результате чего получаются колориметрабельные красного цвета комплексы.

Максимум абсорбции в случае комплекса содержащего 2,2' — дипиридил = 525 нм, а в случае железистого ортофенантролина — 517 нм. Чувствительность была оценена равной 0,2/мг 2 мл.

REFERAT

**CONTROLUL CALITATIV AL CLO-
RAMFENICOLULUI DIN PREPA-
RATELE FARMACEUTICE, B. J.
Meakin și colab., Acta pharm. tech-
nol. 1979, 25, 1, 29.**

Cloramfenicolul poate suferi degra-
dări termice și fitochimice. Din aceas-
tă cauză se pot ivi o serie de pro-
duse care influențează negativ meto-
dele de dozare spectrofotometrice și
colorimetrice. Autorii au elaborat o
modificare a procedurii colorimetric
Brunzell, care permite dozarea clo-

ramfenicolului în prezența produșilor
de degradare. Metoda se pretează și la
controlul colorelor în prezența substan-
țelor ajutătoare. S-au mai elaborat și
date de stabilitate care se suprapun
celor obținute prin procedeele croma-
tografice complicate. Se demonstrează
că descompunerea cloramfenicolului
este independentă de pH în intervalele
de 4 și 6,2 și depinde de soluția tam-
pon. Tamponele borat asigură stabi-
litatea cea mai bună.

I. Cruceanu

1. BAKURSCU C. MARCUȚA I. — Rev. Chim. 1973, 18, 313.
2. CHOVIN P. — Physico-chemie et physico-biologie des pathologies stomatologiques. Ed. Masson et Cie Paris, 1970, p. 14.
3. GORGORSCU I. — Metode de determinare a contaminanților stomatologici. Ed. 1988, 1, 98.
4. IOANID N. și colab. — Farmacia (Buc), 1981, 4, 233.
5. POPA I., STAN T. — Lucrări practice de toxicologie, I.M.E. București, 1981, p. 88.
6. POPA I., STAN T., ARMĂȘESCU I., EUSEMIA ȘTEFĂNESCU — Farmacia (Buc), 1981, 4, 125-130.
7. WEST W. P., GAERE C. G. — Ann. Chim. 1955, 28, 13, 1 815-1 318.

Articol inițial în redacție la 12.IV.1979.

Indicele de clasificare: 548.234-31:548.232

SUMMARY

T. Stan, Vasile Anghel, Dan Băluș, Eusemia Ștefănescu, Eufemia Meakin —
A NEW SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION
OF SULPHUR DIOXIDE IN THE AIR

A spectrophotometric method was applied, based on the reaction between
sulphur dioxide and ferric (III) ion, which is reduced to ferrous (II) ion. The
latter reacts with 2,2'-bipyridyl or with orthophenanthroline and red-colored com-
plexes result that can be evaluated by colorimetric methods. The maximal absor-
bance in the case of the 2-2'-bipyridyl complex is at 525 nm, while in the case of
ferrous orthophenanthroline the peak is at 517 nm. The sensitivity of the reac-
tion is 0.2 micrograms per ml.

РЕЗЮМЕ

T. Стан, Василь Ангел, Дан Бăлуș, Еусемия Șтефанеску, Еуфемия Мекин —
НОВАЯ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКАЯ МЕТОД ДЛЯ КОМПОНЕНТОВ
НОВО-ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ДИОКСИДА СУЛФУРА В ВОЗДУХЕ

Анализ разрабатываемый новый спектрофотометрический метод, в основе которого
лежит реакция между диоксидом серы и ионами железа (III) (III). Эти
ионы реагируют с 2,2'-бипиридином или с ортофенантролином и образуют красные
комплексы, которые можно оценивать с помощью колориметрических методов.
Максимальная поглощаемость в случае комплекса с 2,2'-бипиридином — 525 нм, а в случае
железистого ортофенантролина — 517 нм. Чувствительность реакции — 0,2 мкг/мл.

Cercetări privind stabilitatea complexului disulfito-mercuric folosit la microdozarea volumetrică a dioxidului de sulf din atmosferele industriale

T. Stan, Vasilica Antonescu, Eufemia Ștefănescu,
Elisabeta Toma, I. Popa

Laboratorul de toxicologie și chimie fizică, Facultatea
de farmacie, București

REZUMAT

S-au urmărit condițiile optime de stabilitate a complexului disulfito-mercuric, în vederea aplicării sale la dozarea microvolumetrică a dioxidului de sulf în condițiile atmosferelor industriale. În acest scop, după captarea dioxidului de sulf în soluție absorbantă de tetracloromercurat (II) de sodiu, se adaugă un mic exces de clorură de sodiu. Adăugarea de clorură de sodiu, după recoltarea gazului toxic, conferă stabilitatea complexului disulfito-mercuric prin retrogradarea disocierii tetracloromercuratului (II) de sodiu și împiedică intervenția unor fenomene oxidative, care ar fi cauza instabilității complexului menționat.

	Bioxid de sulf		
	Poluarea aerului		
0.10	0.11	0.18	1
0.12	0.14	0.22	2

Dozarea dioxidului de sulf din aer se face cu ajutorul mai multor metode: nefelometrice (1), spectrofotometrice (2, 5, 7), microvolumetrice (4), rapide (6), automate (8), tuburi de detectare (5) etc., dintre care menționăm metoda inițiată de West și Gaeke (7), care este mai frecvent folosită. Ea se bazează pe absorbția dioxidului de sulf într-o soluție de tetracloromercurat (II) de sodiu, pe eliberarea acestuia din complex cu ajutorul acidului clorhidric și care apoi va decolora soluția de formaldehid-foxină.

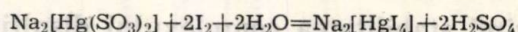
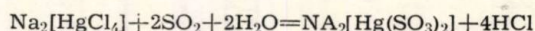
Popa și colab. (4) au transformat metoda West și Gaeke (7) într-o micrometodă volumetrică, în care complexul format este titrat iodometric, în prezența iodurii de potasiu și a amidonului ca indicator.

În lucrările autorilor menționați (4, 7) s-a urmărit și stabilitatea complexului disulfito-mercuric în timp, ajungându-se la concluzia, pe baza datelor experimentale, că acesta nu-și menține stabilitatea din cauza unor fenomene oxidative care au loc în soluție, concomitent cu formarea unei depuneri de clorură mercurică.

Farmacia, vol. XXV, nr. 3, anul 1979

În prezenta lucrare ne-am propus să urmărim condițiile optime de stabilitate a complexului disulfito-mercuric, în vederea dozării microvolumetrică a dioxidului de sulf din aer.

Principiul metodei constă în absorbția toxicului într-o soluție de tetracloromercurat (II) de sodiu, la care după absorbție se adaugă clorură de sodiu și apoi se titrează complexul disulfito-mercuric cu soluție de iod, în prezența amidonului :



PARTEA EXPERIMENTALĂ

Reluând experimentările autorilor români (4), am reprodus condițiile de lucru folosind soluția absorbantă de tetracloromercurat (II) de sodiu preparată astfel :

Soluție stoc : Clorură de mercur (II)	2,10 g
Clorură de sodiu	0,95 g
Apă distilată ad	200 ml
Soluția de lucru : Soluție stoc	10 ml
Apă distilată ad	100 ml

Soluția absorbantă, în care s-a recoltat o atmosferă conținând dioxid de sulf, a fost titrată zilnic, timp de trei zile, ajungându-se la concluzia că stabilirea complexului se micșorează treptat, așa cum demonstrează datele cuprinse în tabelul I.

Tabelul I

Proba analizată (ml)	ml soluție iod 0,002 N		
	După recoltare	a 2-a zi	a 3-a zi
1	0,18	0,14	0,10
2	0,32	0,24	0,12
3	0,48	0,38	0,16
4	0,64	0,48	0,20
5	0,78	0,58	0,26

În cadrul urmăririi stabilității complexului disulfito-mercuric, s-au experimentat două variante :

1. Soluția absorbantă cu adaos de clorură de sodiu înainte de recoltarea toxicului.

2. Soluția absorbantă la care i se adaugă clorură de sodiu după recoltare.

În prima variantă, într-un vas de recoltare (microimpinger) se aduc 18 ml soluție absorbantă, 2 ml soluție clorură de sodiu 20% și se aspiră atmosfera de cercetat. Pentru analiză se iau 5 ml, se adaugă 2 ml iodură de potasiu 20%, două picături de amidon 1% în clorură de sodiu 30%, 20 ml apă distilată și se titrează cu soluție de iod 0,002 N pînă la virajul indicatorului.

În urma titrărilor efectuate timp de trei zile rezultă că, deși există o stabilitate a complexului disulfito-mercuric, totuși nu este o corespondență între volumele de probe de analizat și volumele soluției de titrare, așa cum rezultă din datele cuprinse în tabelul II.

Tabelul II

Proba analizată (ml)	ml soluție de iod 0,002 N		
	După recoltare	a 2-a zi	a 3-a zi
1	0,18	0,20	0,20
2	0,26	0,28	0,28
3	0,32	0,32	0,32
4	0,40	0,40	0,39
5	0,48	0,48	0,47

Pentru varianta a 2-a, într-un vas de recoltare (microimpinger) se aduc 18 ml soluție absorbantă și se aspiră atmosfera de cercetat. După recoltare se adaugă 2 ml soluție clorură de sodiu 20⁰/₀.

Dozările au fost făcute după tehnica indicată în prima variantă. Datele experimentale obținute sînt consemnate în tabelul III.

Tabelul III

Proba analizată (ml)	ml soluție de iod 0,002 N		
	După recoltare	a 2-a zi	a 3-a zi
1	0,68	0,67	0,66
2	1,32	1,31	1,32
3	2,00	1,99	1,99
4	2,66	2,65	2,66
5	3,32	3,30	3,32

DISCUȚII

Așa cum reiese din tabelele II și III, rezultate mai bune se obțin în cazurile cînd, după recoltarea probelor, se adaugă un slab exces de clorură de sodiu. Considerăm că adăugarea clorurii de sodiu stabilizează complexul de tetracloromercurat (II) de sodiu și împiedică disocierea sa, nemaiputînd interveni în fenomenele oxidative, ceea ce conferă stabilitate complexului disulfito-mercuric format.

CONCLUZII

Din cuprinsul lucrării se desprind următoarele :

1. Complexul disulfito-mercuric, format în urma recoltării dioxidului de sulf din aer în soluție absorbantă de tetracloro-mercurat (II) de sodiu, nu are stabilitate.

2. Probele de recoltare cu soluție absorbantă, conținînd un slab exces de clorură de sodiu, arată stabilitate în timp, însă nu există o proporționalitate între soluția titrantă și proba de analizat.

3. Adăugarea de clorură de sodiu după recoltarea gazului toxic duce la stabilitatea complexului disulfito-mercuric și retrogradează disocierea tetracloromercuratului (II) de sodiu din soluția adsorbantă, nemaiputînd interveni fenomene de ordin oxidativ.

4. Metoda elaborată prezintă importanță practică pentru necesitățile terenului, în cazul cînd dozările nu se fac în momentul recoltării, ci după două-trei zile.

BIBLIOGRAFIE

1. STAN T., POPA I. — Toxicologie generală — lucrări practice, Litografia I.M.F. București, 1978, p. 84—85.
 2. BĂICULESCU G., MĂRCUȚĂ P. — *Rev. Chim.*, 1973, 24, 11, 912—915.
 3. SCARINGELLI F. P., SALTZMAN B. E., FRAY A. S. — *Ann. Chem.*, 1967, 14, 1 709—1 719.
 4. POPA I., STAN T., ARMĂȘESCU L., ȘTEFĂNESCU EUFEMIA — *Farmacia (Buc.)*, 1974, XXII, 3, 135—139.
 5. ALISTAR ZORITA, URSU GH. — *Rev. Chim.*, 1970, 21, 2, 105—107.
 6. IOANID N. și colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1961, II, 4, 223—225.
 7. WEST P. W., GAEKE G. C. — *Ann. Chem.*, 1956, 28, 12, 1 815—1 816.
 8. CHOVIN P. — *Physico-chimie et phisiopathologie des polluants atmospheriques*, cap. IV, Ed. Masson et Cie, Paris, 1972.
- Articol intrat în redacție la 12.IV.1979.

Indicele de clasificare: 614.71.546.224—31

SUMMARY

T. Stan, Vasilica Antonescu, Eufemia Ștefănescu, Elisabeta Toma, I. Popa -- STUDIES CONCERNING THE STABILITY OF THE DI-SULPHIDIC MERCURY COMPLEX USED IN THE VOLUMETRIC MICRO-DOSAGE OF SULPHUR DIOXYDE IN THE INDUSTRIAL ENVIRONMENTS

The optimal conditions have been investigated, of the di-sulphidic-mercury complex stability, in view of its application tot the micro-volumetric dosage of sulphur dioxyde in conditions of the industrial environments. In this attempt, after the binding of sulphur dioxyde in an absorbant solution of sodium tetra-chloromercurate (II) a small excess amount is added, of sodium chloride. Addition of sodium chloride after the sampling of the toxic gases increases the stability of the di-sulphide-mercury complex by retrogradation of the sodium tetra-chloromercurate (II) dissociation, and prevents the intervention of some oxydative phenomena that would cause the instability of the above-mentioned complex.

РЕЗЮМЕ

Т. Стан, Василика Антонеску, Еуфемия Штефăнеску, Елисабета Тома, И. Попа — ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ВОПРОСУ СТАБИЛЬНОСТИ ДИСУЛЬФИТО-МЕРКУРИАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА, ПРИМЕНЯЕМОГО ДЛЯ ВОЛЮМЕТРИЧЕСКОЙ МИКРОДОЗИРОВКИ ДВУОКИСИ СЕРЫ В УСЛОВИЯХ ПРОМЫШЛЕННОЙ АТМОСФЕРЫ

Авторы исследовали оптимальные условия стабильности дисульфита-меркурияльного комплекса в целях его использования при волюметрической дозировке двуокиси серы в промышленных атмосферных условиях.

В этих целях после отбора двуокиси серы из абсорбирующего раствора тетра-хлорурата натрия (II) добавлялся небольшой излишек хлористого натрия. Добавление хлористого натрия после взятия проб токсического газа создает стабильность дисульфито-меркурияльного комплекса путем ретроградации сочетания тетрахлоромеркуриата натрия и препятствует действию некоторых окислительных явлений, которые могут быть причиной отсутствия стабильности вышеупомянутого комплекса.

O nouă clasă de sulfamide : 2-(p-hidroxibenzensulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazol. Nota I

D. Oțeleanu, Maria Agnes Dimitriu

Disciplina de industria medicamentelor, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

Se prezintă sinteza a opt compuși din clasa 2-(p-hidroxibenzensulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli, obținuți prin aiazotarea funcției $-NH_2$, prezentă în structura unei clase de sulfamide obținută anterior (9) și înlocuirea grupării diazo cu hidroxil.

Structura compușilor, dedusă prin sinteză, a fost confirmată prin analiză spectrală în I.R.

Sulfonamide

Observațiile lui Janbon (1) privind hipoglicemia constată la administrarea în 1942 a gliptotiazolului, 2 254 R.P., 2-sulfanilamido)-5-izopropil-1, 3, 4-tiadiazol, au condus la obținerea primei clase de sulfamide hipoglicemiente.

După un deceniu, a fost sintetizat produsul B.Z.55 (N-p-aminobenzen-sulfonil-N-n. butiluree), introdus în clinică sub denumirea de carbutamid, invenol, constituind primul preparat antidiabetic oral și inaugurând era sulfonilureelor (2, 3).

Carbutamida prezintă dezavantajul că posedă și proprietăți antibacteriene, datorită funcției amino din poziția para față de gruparea sulfonamidică, ceea ce influențează negativ asupra florei intestinale, putând provoca rezistență, ținându-se seama de faptul că tratamentul antidiabetic este de lungă durată.

Cercetări ulterioare au urmărit înlocuirea funcției amino cu un radical metil (Tolbutamid, Cicloral) sau cu alte grupări, produși la care dispar proprietățile antibacteriene, nu însă și cele hipoglicemiente.

Ipoteza emisă de Young (4), că acțiunea hipoglicemiantă a primelor sulfamide antidiabetice ar putea fi legată de acțiunea lor antibacteriană, nu a fost confirmată.

Atît gliptotiazolul, carbutamida, cît și alte preparate antidiabetice conțin funcții amino față de gruparea sulfonamidică, funcție careia i s-a atribuit activitate bacteriostatică.

Pe de altă parte, carbutamida are numeroase efecte secundare, dintre care cele hematologice (leucopenia, anemie hemolitică etc.) sînt

cele mai importante, fapt care a restrîns mult utilizarea acestui preparat (5, 6), în prezent fiind folosit foarte rar.

S-a constatat că aceste efecte sînt în strînsă legătură cu metabolizarea în organism a grupării *amino* în hidroxilamină.

Studii recente au dus la concluzia că prin N-oxidarea aminelor aromatice rezultă -NHOH (hidroxilamina), substanță methemoglobinizantă (7). Derivații hidroxilaminei formați în organism sînt foarte activi, deținînd un rol important în apariția alergiilor și a altor efecte adverse (3).

Aceste date ne-au determinat să înlocuim funcția *amino* de pe nucleul benzenic al unor sulfamide 1,3,4-tiadiazolice sintetizate de noi (9), cu funcția *hidroxil*, produși care să poată fi conjugați direct cu acidul glucuronic, evitîndu-se astfel metabolizii rezultați prin N-oxidarea aminei.

Am obținut acești compuși prin diazotarea aminei primare de pe inelul aromatic și substituirea funcției *diazo* cu *hidroxil*, după metodele obișnuite.

Au rezultat astfel un număr de 8 compuși din seria 2-(p-hidroxi-benzensulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli, pe care nu i-am găsit citați în literatură, produși ce sînt prezentați în tabelul I, unde sînt trecute randamentele, punctele de fuziune și solvenții de cristalizare, ca și rezultatele microanalizei azotului și sulfului (tabelul I).

Tabelul I

$$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C} \begin{array}{l} \text{N} \text{---} \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{S} \end{array} \text{C}-\text{S}-\text{R}$$

Nr. crt.	R	Formula brută Greutatea moleculară	Rt %	p.t.	N		S	
					calculat	găsit	calculat	găsit
1	-H	C ₈ H ₇ O ₃ N ₃ S ₃ 289	41	207° (etanol)	14,53	14,70	33,21	33,40
2	-CH ₃	C ₉ H ₉ O ₃ N ₃ S ₃ 303	43	180° (etanol-apă)	13,86	14,02	31,68	31,85
3	-C ₂ H ₅	C ₁₀ H ₁₁ O ₃ N ₃ S ₃ 317	49	194° (apă)	13,24	13,46	30,28	30,50
4	-n.C ₃ H ₇	C ₁₁ H ₁₃ O ₃ N ₃ S ₃ 331	45	173° (etanol-apă)	12,68	12,80	29,00	29,18
5	-i.C ₃ H ₇	C ₁₁ H ₁₃ O ₃ N ₃ S ₃ 331	42	156° (etanol)	12,68	12,80	29,00	29,22
6	-n.C ₄ H ₉	C ₁₂ H ₁₅ O ₃ N ₃ S ₃ 345	45	126° (etanol-apă)	12,17	12,30	27,82	28,00
7	-i.C ₄ H ₉	C ₁₂ H ₁₅ O ₃ N ₃ S ₃ 345	40	160° (etanol)	12,17	12,27	27,82	28,05
8	-t.C ₄ H ₉	C ₁₂ H ₁₅ O ₃ N ₃ S ₃ 345	38	173° (acid acetic)	12,17	12,35	27,82	27,68

Structura chimică a noilor produși a fost dovedită atât prin determinări cantitative (microdozajul carbonului, hidrogenului, azotului și sulfului), ca și printr-un studiu spectrofotometric în IR.

Spectrele au fost determinate în domeniul cuprins între 400 și 3 600 cm^{-1} cu ajutorul unui spectrofotometru UR 10 Karl Zeiss, folosindu-se tehnica comprimării în bromură de potasiu.

În figurile 1 și 2 sînt prezentate unele spectre obținute, celelalte fiind similare.

Aceste spectre pun în evidență prezența în structura acestor compuși a diferitelor grupări caracteristice, active în IR.

Nucleul 1,3,4-tiadiazolic este prezent prin trei benzi de intensitate medie și slabă, care apar în spectrofotogramele noastre la 1 510 cm^{-1} , 1 410 cm^{-1} și 1 200 cm^{-1} , valori care reprezintă cele 3 moduri de vibrație a nucleului, în concordanță cu datele din literatură (10). Mai mult, în spectrofotogramele noastre, banda intensă de la 570 cm^{-1} dovedește, de asemenea, structura tiadiazolică a compuşilor noștri, deoarece ea a fost atribuită ca o vibrație caracteristică de deformare a nucleului 1,3,4-tiadiazolic (11).

Banda intensă de la 1 320 cm^{-1} este datorită absorbției funcțiunii *sulfonamido* (13). În același timp, benzile destul de intense, din regiunea 1 100—1 200 cm^{-1} , dintre care menționăm pe cea de la 1 160 cm^{-1} , cea mai caracteristică compuşilor noștri, sînt de asemenea legate de vibrația grupării R-SO₂-N (12, 13).

Semnalam, de asemenea, benzile de intensitate slabă de la 1 040 cm^{-1} , reprezentînd vibrația asimetrică a grupării -SO₂ (12, 13).

Gruparea C-S exociclică am identificat-o prin benzile de intensitate medie și slabă, de la 810—820 cm^{-1} și de intensitate puternică, de la 570—580 cm^{-1} (12, 13).

Pentru gruparea tioeterică S-R atribuim benzile de la 1 320 cm^{-1} , în conformitate cu datele din literatură.

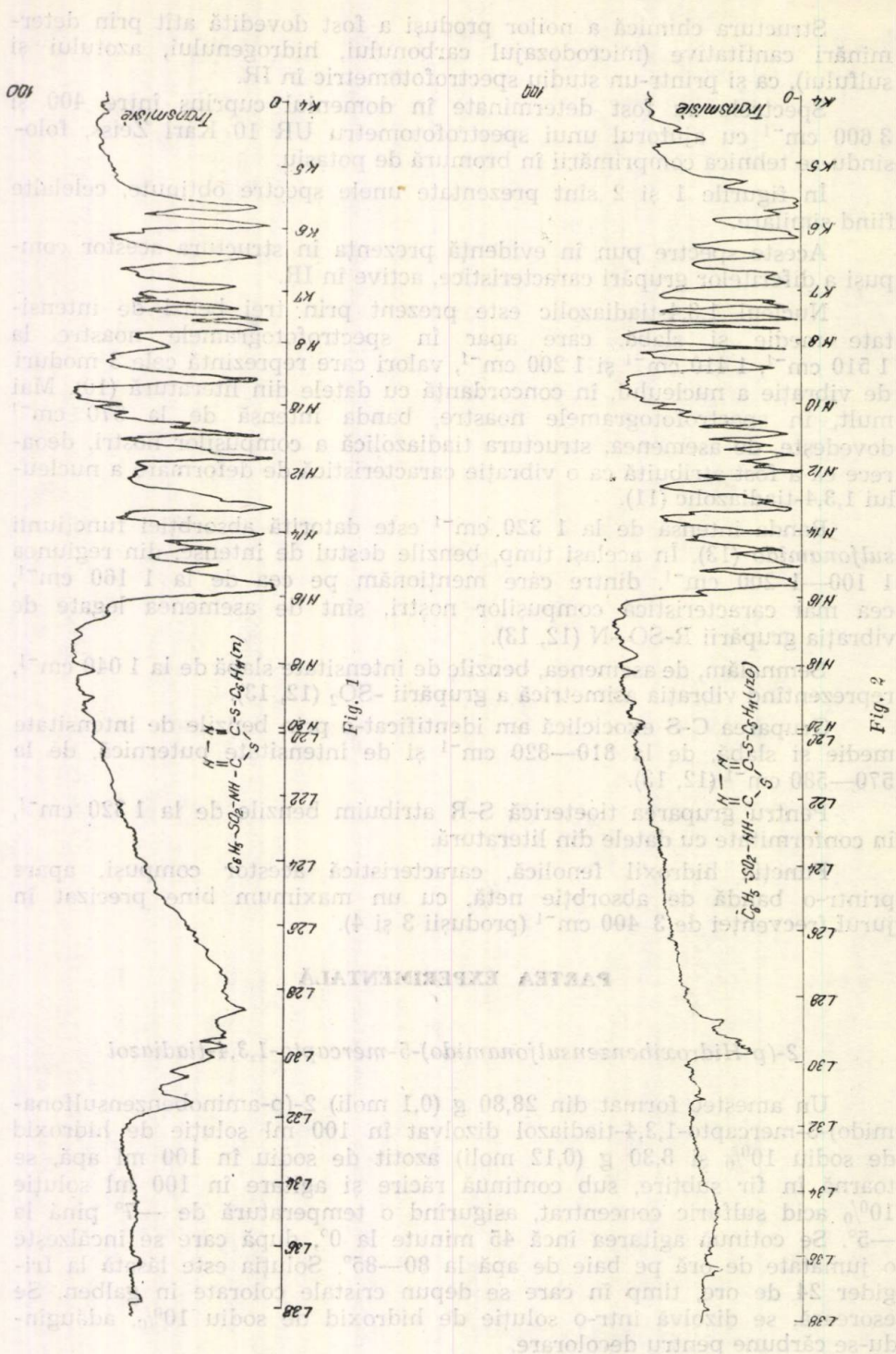
Funcția hidroxil fenolică, caracteristică acestor compuși, apare printr-o bandă de absorbție netă, cu un maximum bine precizat în jurul frecvenței de 3 400 cm^{-1} (produșii 3 și 4).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

2-(p-Hidroxibenzensulfonamido)-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol

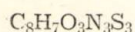
Un amestec format din 28,80 g (0,1 moli) 2-(p-aminobenzensulfonamido)-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol dizolvat în 100 ml soluție de hidroxid de sodiu 10% și 8,30 g (0,12 moli) azotit de sodiu în 100 ml apă, se toarnă în fir subțire, sub continuă răcire și agitare în 100 ml soluție 10% acid sulfuric concentrat, asigurînd o temperatură de -7° pînă la -5°. Se continuă agitarea încă 45 minute la 0°, după care se încălzește o jumătate de oră pe baie de apă la 80—85°. Soluția este lăsată la frigider 24 de ore, timp în care se depun cristale colorate în galben. Se esorează, se dizolvă într-o soluție de hidroxid de sodiu 10%, adăugîndu-se cărbune pentru decolorare.

După filtrare, se acidulează cu acid sulfuric pînă la pH=5—6, se lasă la frigider 24 de ore și se esorează.



După filtrare, se acidulează cu acid sulfuric până la pH=5-6, se lasă la frigider 24 de ore și se esorează.

După recristalizare din etanol, am obținut 11,85 g (Rt = 41%)
2-(p-hidroxibenzensulfonamido)-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol, cu p.t. = 207°,
pulbere amorfă, albă, insolubilă în apă, parțial solubilă în metanol.



Greutatea moleculară

= 289

N% calculat = 14,53; găsit = 14,70

S% calculat = 33,21; găsit = 33,40

CONCLUZII

S-au preparat opt derivați din seria 2-(p-hidroxibenzensulfonamido)-
5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazol, care nu au fost găsiți citați în literatura
de specialitate consultată.

Noii produși au fost caracterizați prin determinări cantitative de C,
H, N, S, ale căror rezultate se încadrează în limita erorilor experimentale
admise. Confirmarea structurii a fost efectuată prin analiza spectrală
în IR. Activitatea lor farmacodinamică se află în studiu.

BIBLIOGRAFIE

1. JANBON M. și colab. — *Montpellier méd.*, 1942, 21, 22, 441.
2. FRENKE H, FUCHS J. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1955, 30, 1 449.
3. ACHELIS J. D., HARDEBECK K. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1955, 80, 1 452.
4. YOUNG R. W., WOOD K. H. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1956, 78, 4 649.
5. MALINS J. — *Clinical Diabetes mellitus*, vol. I, Ed. Eyre, Londra, 1963.
6. BĂCANU GH. — *Medicația antidiabetică*, Ed. medicală, București, 1972, p. 139.
7. WEISBURGER J., WEISBURGER E. — *Concepts in Biochemical Pharmacology*, Springer-Verlag, Berlin, 1971.
8. BEDELEANU D., KORY M. — *Metabolismul medicamentelor*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1976, p. 138.
9. OȚLEANU D. — Noi derivați sulfonamidici ai 1,3,4-tiadiazolului, cu activitate farmacodinamică, Teză de doctorat, I.M.F.-București, 1970.
10. KATRITZKY A. R. — *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*, Academic Press, New-York, 1963, p. 2; 202—234.
11. SBRANA G., GINAMMESCHI M. — *Spectrochim. Acta*, 1966, 22, 517.
12. NAKANISHI K. — *Infrared Absorption Spectroscopy*, Practical, Tokio, 1964, p. 216.
13. BAXTER AL. — *J. chem. Soc.*, 1955, 5, 669.

Articol intrat în redacție la 1.III.1979

Indicele de clasificare : 615.778.25

SUMMARY

D. Oțleanu, Maria Agnes Dimitriu — A NEW CLASS OF SULPHONAMIDES :
2-(p-HIDROXYBENZENSULPHONAMIDES)-5-R-MERCAPTO-1, 3, 4-THIA-
DIAZOLES. NOTE I.

The synthesis is presented, of 8 compounds from the class of 2-(p-hidroxybenzensulphonamides)-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazoles obtained by diazotation of the -NH₂ function which is present in the structure of a class of sulphonamides that have been obtained previously (9), and the replacement of the diazo group with hydroxyl. The structure of the compounds, as determined by synthesis, was also confirmed by I.R. spectral analysis.

РЕЗЮМЕ

Д. Оцеляну, Мария Агнес Димитриу — НОВЫЙ КЛАСС СУЛЬФАМИДОВ: 2-(Р-ГИДРОКСИБЕНЗЕНСУЛЬФОНАМИДОВ)-5-Р-МЕРКАПТО-1, 3, 4-ТИАДИАЗОЛА. СООБЩЕНИЕ I

В статье описывается синтез 8 производных класса 2-(р)-гидроксibenzeno-сульфонамидов)-5-Р-меркапто-1, 3, 4-тиадиазола, полученных путем диазотации функции МН содержащегося в структуре определенного класса сульфамидов ранее полученных и замещенных гидрофилом при помощи группы диазо-гидроксидов.

Структура производных была установлена при помощи синтеза, и подтверждена в инфракрасном спектральном анализе.

BIBLIOGRAPHIE

1. J. KATZ, R. A. R. — *Physical Methods in Biochemistry*, Chap. 1, 1957, p. 1.
2. J. KATZ, R. A. R. — *Physical Methods in Biochemistry*, Chap. 1, 1957, p. 1.
3. J. KATZ, R. A. R. — *Physical Methods in Biochemistry*, Chap. 1, 1957, p. 1.
4. J. KATZ, R. A. R. — *Physical Methods in Biochemistry*, Chap. 1, 1957, p. 1.
5. J. KATZ, R. A. R. — *Physical Methods in Biochemistry*, Chap. 1, 1957, p. 1.
6. J. KATZ, R. A. R. — *Physical Methods in Biochemistry*, Chap. 1, 1957, p. 1.
7. J. KATZ, R. A. R. — *Physical Methods in Biochemistry*, Chap. 1, 1957, p. 1.
8. J. KATZ, R. A. R. — *Physical Methods in Biochemistry*, Chap. 1, 1957, p. 1.
9. J. KATZ, R. A. R. — *Physical Methods in Biochemistry*, Chap. 1, 1957, p. 1.
10. J. KATZ, R. A. R. — *Physical Methods in Biochemistry*, Chap. 1, 1957, p. 1.
11. J. KATZ, R. A. R. — *Physical Methods in Biochemistry*, Chap. 1, 1957, p. 1.
12. J. KATZ, R. A. R. — *Physical Methods in Biochemistry*, Chap. 1, 1957, p. 1.
13. J. KATZ, R. A. R. — *Physical Methods in Biochemistry*, Chap. 1, 1957, p. 1.
14. J. KATZ, R. A. R. — *Physical Methods in Biochemistry*, Chap. 1, 1957, p. 1.
15. J. KATZ, R. A. R. — *Physical Methods in Biochemistry*, Chap. 1, 1957, p. 1.
16. J. KATZ, R. A. R. — *Physical Methods in Biochemistry*, Chap. 1, 1957, p. 1.
17. J. KATZ, R. A. R. — *Physical Methods in Biochemistry*, Chap. 1, 1957, p. 1.
18. J. KATZ, R. A. R. — *Physical Methods in Biochemistry*, Chap. 1, 1957, p. 1.
19. J. KATZ, R. A. R. — *Physical Methods in Biochemistry*, Chap. 1, 1957, p. 1.
20. J. KATZ, R. A. R. — *Physical Methods in Biochemistry*, Chap. 1, 1957, p. 1.

SUMMARY

The synthesis is presented of 8 compounds from the class of 2-(p)-hydroxybenzenesulfonamides-5-mercapto-1, 3, 4-thiadiazole. The compounds are obtained by diazotization of the function M.N. containing in the structure of a certain class of sulfamides previously obtained and substituted with a hydrophilic group by means of a diazo-hydroxide group. The structure of the compounds was established by synthesis and confirmed by infrared spectral analysis.

Noi derivați din seria 2-(benzensulfonamido)-5-R- -mercapto-1,3,4-tiadiazolilor cu activitate biologică

Nota II

D. Oțeleanu, Maria Agnes Dimitriu

Disciplina medicamentelor, Facultatea
de farmacie, București

REZUMAT

S-au sintetizat 8 produși noi din clasa 2-(benzensulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor cu acțiune biologică potențială, ca rezultat al tautomerizării în formă aminică a 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor, folosiți în reacția de condensare cu benzensulfoclorură, în anumite condiții de mediu, temperatură etc., stabilite în lucrare. Acești produși au fost preparați și prin hidroliza disulfamidelor obținute anterior (6); compuşii rezultați pe cele două căi sînt identici. De remarcat că s-au obținut randamente superioare prin condensare directă în piridină anhidră și la zero grade.

Sulfonamide

În continuarea studiului întreprins în vederea stabilirii unor relații între structura chimică și activitatea farmacodinamică într-o nouă clasă de sulfamide 1, 3, 4-tiadiazolice (1), în nota de față prezentăm rezultatele ultimelor cercetări.

Anterior, am publicat sinteza, proprietățile și structura a 8 produși noi din clasa 2-(benzensulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazol, unde R reprezintă radicalii alchilici pînă la terț butil.

Menționăm că în lucrările noastre am introdus în poziția 5 pe nucleul 1, 3, 4-tiadiazolic atît radicali care se întîlnesc și în structura altor derivați ai acestui heterociclu folosiți în terapeutică, de obicei alchilici (nota I), cît și radicali alchil-arilici sau ciclici. Astfel, am grefat radicalii ciclopentil, ciclohexil, benzil și benzoil în scopul verificării acțiunii farmacodinamice a noilor compuşii, problemă care nu a fost abordată pînă în prezent în această serie.

Prin condensarea 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor sintetizați de noi (2) cu benzensulfoclorură, am obținut atît disulfamide, cît și monosulfamide, în funcție de condițiile diferite de lucru, în deplină concordanță cu datele din literatură (3—5).

În lucrarea de față redăm rezultatele cercetărilor noastre privind sinteza 2-(benzensulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor, în care R reprezintă radicali alchilici superiori arilalchilici și ciclici.

Aceste substanțe au fost obținute prin reacția dintre 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazoli și benzensulfoclorură, în mediu de piridină anhidră și la 0°C, ca rezultat al tautomerizării în formă aminică a 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolului.

Lucrând în proporție de 1 mol amină cu 1,2 moli benzensulfoclorură, în condițiile enunțate, am obținut monosulfamide; condensarea la cald, tot în piridină anhidră, în raport echimolecular amină-benzen-sulfoclorură, conduce la un amestec de mono- și disulfamide, iar pe măsură ce temperatura crește, se mărește și procentul de disulfamide obținut.

Am preparat monosulfamide, atât prin condensarea directă expusă mai sus, cit și prin hidroliza disulfamidelor corespunzătoare (6): compușii preparați pe cele două căi sînt identici. Am stabilit astfel condițiile în care are loc hidroliza acestor disulfamide.

Remarcăm că am obținut randamente superioare prin condensare directă în piridină.

Am sintetizat un număr de 8 compuși din seria 2-(benzensulfonamido)-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolilor, pe care nu i-am găsit citați în literatură, produși ce sînt prezentați în tabelul I, unde sînt trecute randamentele, punctele de fuziune și solventul de cristalizare, ca și rezultatele de la microanaliza azotului și sulfului.

Structura chimică a noilor produși a fost dovedită atât prin determinări cantitative (microdozajul azotului și sulfului), cît și printr-un studiu spectrofotometric în I.R. Spectrele au fost determinate în dome-

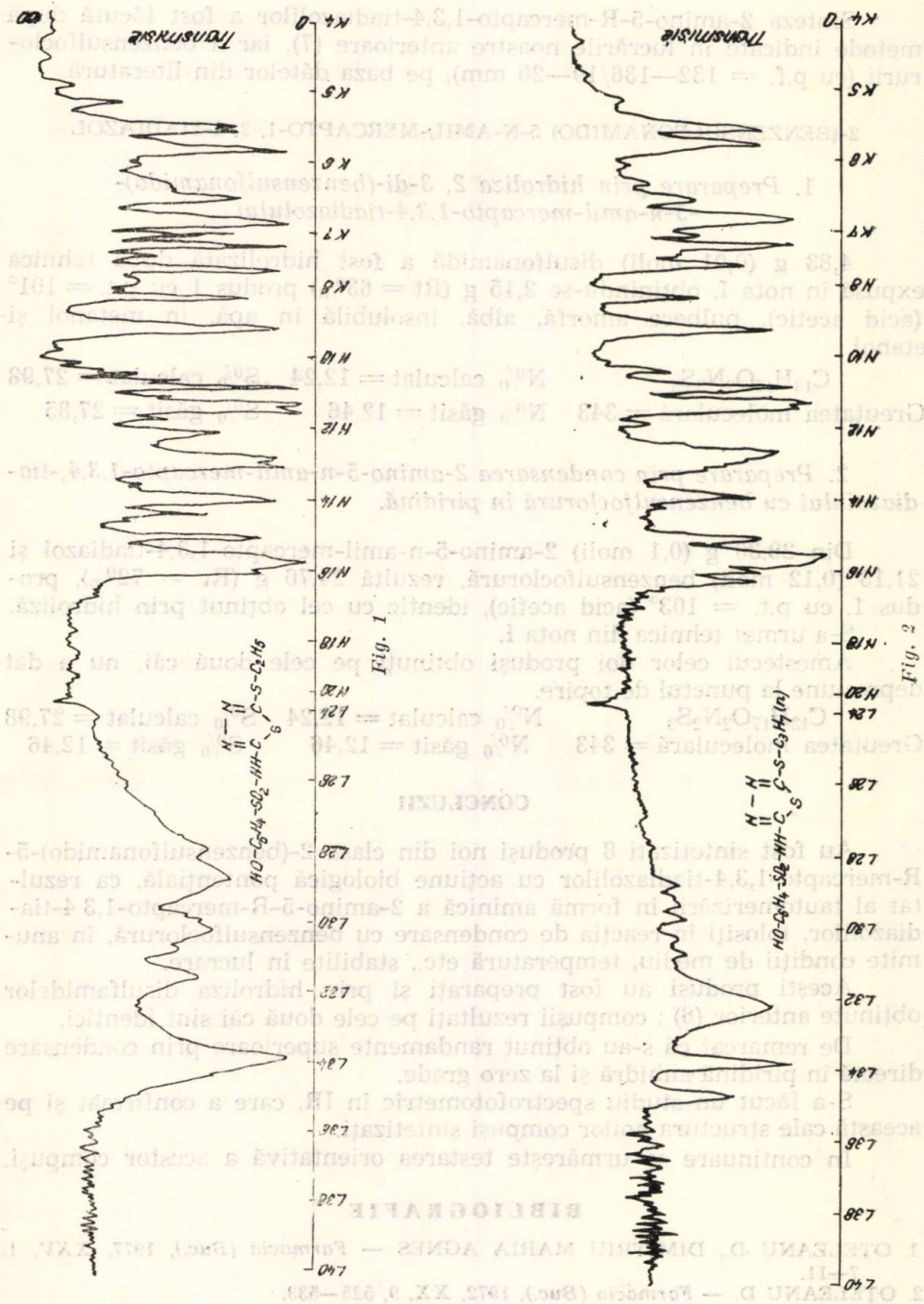
Tabelul I

$$\text{C}_6\text{H}_5-\text{SO}_2-\text{HN}-\text{C} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{N} \end{array} \text{C}-\text{SR}$$

Nr. crt.	R	Formula brută Greutate moleculară	Rdt %	p. t.	N % calculat găsit	S % calculat găsit
1	-n.C ₅ H ₁₁	C ₁₃ H ₁₇ O ₂ N ₃ S ₃ 343	63	101° (acid acetic)	12,24 12,46	27,98 27,85
2	-i.C ₅ H ₁₁	C ₁₆ H ₁₇ O ₂ N ₃ S ₃ 343	67	133° (acid acetic)	12,24 12,44	27,98 27,80
3	-n.C ₆ H ₁₇	C ₁₆ H ₂₃ O ₂ N ₃ S ₃ 385	76	157° (acid acetic-apă)	10,90 11,02	24,93 25,10
4	-C ₁₀ H ₂₁	C ₁₈ H ₂₃ O ₂ N ₃ S ₃ 413	72	127° (acid acetic-apă)	10,16 10,24	23,24 23,40
5	-C ₃ H ₉ ciclo	C ₁₃ H ₁₅ O ₂ N ₃ S ₃ 341	69	106° (acid acetic)	12,31 12,52	28,15 28,32
6	-C ₆ H ₁₁ ciclo	C ₁₄ H ₁₇ O ₂ N ₃ S ₃ 355	76	135° (acid acetic)	11,83 12,02	27,04 27,22
7	-CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₁₅ H ₁₃ O ₂ N ₃ S ₃ 363	70	117° (dioxan-apă)	11,57 11,73	26,44 26,64
8	-CO-C ₆ H ₅	C ₁₅ H ₁₁ O ₃ N ₃ S ₃ 377	56	226° (dioxan)	11,14 11,24	25,46 25,68

niul cuprins între 400 și 3 600 cm^{-1} cu ajutorul unui spectrofotometru UR 10 Karl Zeiss, folosind tehnica comprimării în bromură de potasiu.

În figurile 1 și 2 sînt prezentate unele spectre obținute, celelalte fiind similare.



Aceste spectre pun în evidență prezența în structura compuşilor a difenitelor grupări caracteristice, active în IR și care au fost analizate în nota I.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Sinteza 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor a fost făcută după metode indicate în lucrările noastre anterioare (7), iar a benzensulfoclorurii (cu p.f. = 132—136/19—20 mm), pe baza datelor din literatură.

2-(BENZENSULFONAMIDO) 5-N-AMIL-MERCAPTO-1, 3, 4-TIADIAZOL

1. Preparare prin hidroliza 2, 3-di-(benzensulfonamido)-5-n-amil-mercapto-1,3,4-tiadiazolului

4,83 g (0,01 moli) disulfonamidă a fost hidrolizată după tehnica expusă în nota I, obținându-se 2,15 g ($R_t = 63\%$) produs 1 cu p.t. = 101° (acid acetic), pulbere amorfă, albă, insolubilă în apă, în metanol și etanol.

$C_{13}H_{17}O_2N_3S_3$	N% calculat = 12,24	S% calculat = 27,98
Greutatea moleculară = 343	N% găsit = 12,46	S% găsit = 27,85

2. Preparare prin condensarea 2-amino-5-n-amil-mercapto-1,3,4-tiadiazolului cu benzensulfoclorură în piridină.

Din 20,30 g (0,1 moli) 2-amino-5-n-amil-mercapto-1,3,4-tiadiazol și 21,18 (0,12 moli) benzensulfoclorură, rezultă 24,70 g ($R_t = 72\%$), produs 1, cu p.t. = 103° (acid acetic), identic cu cel obținut prin hidroliză. S-a urmat tehnica din nota I.

Amestecul celor doi produși obținuți pe cele două căi, nu a dat depresiune la punctul de topire.

$C_{13}H_{17}O_2N_3S_3$	N% calculat = 12,24	S% calculat = 27,98
Greutatea moleculară = 343	N% găsit = 12,46	S% găsit = 12,46

CONCLUZII

Au fost sintetizați 8 produși noi din clasa 2-(benzensulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor cu acțiune biologică potențială, ca rezultat al tautomerizării în formă aminică a 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor, folosiți în reacția de condensare cu benzensulfoclorură, în anumite condiții de mediu, temperatură etc., stabilite în lucrare.

Acești produși au fost preparați și prin hidroliza disulfamidelor obținute anterior (6); compuşii rezultați pe cele două căi sînt identici.

De remarcă că s-au obținut randamente superioare prin condensare directă în piridină anhidră și la zero grade.

S-a făcut un studiu spectrofotometric în IR, care a confirmat și pe această cale structura noilor compuşii sintetizați.

În continuare se urmărește testarea orientativă a acestor compuşii.

BIBLIOGRAFIE

1. OȚLEANU D., DIMITRIU MARIA AGNES — *Farmacia (Buc.)*, 1977, XXV, 1, 7—11.
2. OȚLEANU D. — *Farmacia (Buc.)*, 1972, XX, 9, 525—533.

3. BOGGIANO B. G., PETROV V. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1961, 9, 567.
4. * * * — Japan patent, nr. 4037, 2.IV.1960.
5. CHUBB P., NISSENBAUM I. — *Canad. J. Chem.*, 1959, 37, 1, 112.
6. OȚLEANU D., DIMITRIU MARIA AGNES — *Farmacia (Buc.)*, 1974, VIII, 461—465.
7. OȚLEANU D. — *Farmacia (Buc.)*, 1972, IX, 525—533.

Articol intrat în redacție la 1.II.1979.

Indicele de clasificare : 615.778.25—012

SUMMARY

D. Oțleanu, Maria Agnes Dimitriu — NEW DERIVATIVES IN THE SERIES OF 2-(BENZENE-SULPHONAMIDES)-5-R-MERCAPTO-1,3,4-THIADIAZOLES WITH BIOLOGICAL ACTIVITY. NOTE I

Eight new products have been synthesized, in the class of 2-benzenesulphonamides)-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazoles with potential biological action, as a result of tautomerization in the amine form of 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazoles used in the condensation reaction with benzen-sulphochloride, in determined conditions of environment, temperature, etc., as established in the paper. These products have been also prepared by hydrolysis of di-sulphonamides that have been obtained previously (6). The compounds resulted by both methods were identical. It should also be noted that superior outputs were obtained by direct condensation in anhydrous pyridine at 0°C.

РЕЗЮМЕ

Д. Оцеляну, Мария Агнес Димитриу — НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ РЯДА 2-(БЕНЗЕНСУЛЬФОНАМИДОВ)-5-Р-МЕРКАПТО-1,3,4-ТИОДИАЗОЛОВ ОБЛАДАЮЩИХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ. СООБЩЕНИЕ II

Авторы синтезировали 8 новых производных класса 2-(бензен сульфонамидов)-5, Р-меркапто-1,3,4-тиодиазолов, обладающих потенциальным биологическим действием в результате Таптомеризации в аминной форме 2-амино-5-Р-меркапто-1,3,4-тиадиазолов которыми пользуются при реакции конденсации с бензен-сульфохлоратом в определенных условиях среды, температуры и т.д. — установленных во время работы. Эти производные были приготовлены также и при помощи гидролизы ранее полученных дисульфамидов, (с): обоими путями причем результаты оказались тождественными.

Следует отметить, что полученный выход является превосход ящим вследствие прямой конденсации безводного пиридина в условиях 0°.

REFERATE

INFLUENȚA ENERGIEI CINETICE ASUPRA FORMĂRII EMULSIILOR,
R. Brandau, K. W. Bold, Acta pharm. technol., 1979, suppl. 7, 5—16

Scopul lucrării a constat în vizualizarea formării emulsiilor în omogenizator și găsirea premiselor pentru un procedeu optimal privind prepararea lor. Pornind de la rezultatele unor cercetări anterioare, care au demonstrat că prin măsurarea conductibilității amestecului se pot trage concluzii prețioase, referitoare la repartiția fazelor, respectiv la calitatea emulsiei, s-au elaborat 7 variante de emulsii O/A din aceleași ingrediente, modificându-se procedeele de preparare.

Pe baza rezultatelor obținute, autorii au stabilit că prin măsurarea conductibilității pot fi cunoscute: momentul realizării emulsiei, influența pe care o au energia cinetică și temperatura în diversele etape ale formării emulsiei.

I. Cruceanu

CERCETĂRI EXPERIMENTALE PENTRU AMELIORAREA BIODISPONIBILITĂȚII GRISEOFULVINEI,
E. Nürnberg, M. Krieger, Acta pharm. technol., 1979, 25, 1, 49

Autorii au realizat din griseofulvină imersiuni prin atomizare, cu ajutorul metil-celulozei și polivinilpirolidonă prin adaos de polietilenglicol 6000 Polipropilenglicol 1025 și Pluriol PE 68+. În toate cazurile au fost obținute particule sferice, goale în interior, cu diametrul de 10 micrometri. Au fost realizate preparate amorfe și izotrope, cu un conținut de 50% substanță activă, a căror solubilitate prezintă avantaje față de substanța micronizată. Cercetări farmacocinetice au demonstrat o rată de resorbție crescută a substanței atomizate și imersate în metilceluloză 50%. Nivelurile sanguine maxime au apărut după 2—4 ore, iar timpul de înjumătățire prin eliminare s-au situat între 6,5 și 7 ore.

I. Cruceanu

O nouă clasă de sulfamide : 2-(p-Hidroxibenzen-sulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazol. Nota II

D. Oțeleanu, Maria Agnes Dimitriu

Disciplina de industria medicamentelor, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

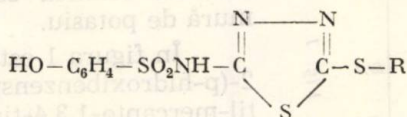
Se prezintă sinteza a 8 compuși din seria 2-(p-hidroxibenzen-sulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli, în care R = radicali alchilici cu 5, 8 și 10 atomi de carbon, ciclici (ciclopentil, ciclohexil), benzil și benzoil.

Structura compușilor obținuți prin sinteză a fost confirmată prin analiza spectrală în I.R.

Sulfonamide

Într-o lucrare anterioară (nota I) am expus considerațiile care ne-au condus la introducerea funcției *hidroxil* pe nucleul benzenic al sulfamidelor 1, 3, 4-tiadiazolice, prin intermediul reacției de diazotare a aminei

Tabelul I



Nr. crt.	R	Formula brută Greutatea moleculară	Rt %	p t. solvent recristalizare	N	%	S	%
					calculat	găsit	calculat	găsit
1	-n.C ₅ H ₁₁	C ₁₃ H ₁₇ O ₃ N ₃ S ₃ 359	46	159° (acid acetic-apă)	11,69	11,91	26,74	26,92
2	-i.C ₅ H ₁₁	C ₁₃ H ₁₇ O ₃ N ₃ S ₃ 359	43	168° (acid acetic)	11,69	11,84	26,74	26,98
3	-n.C ₈ H ₁₇	C ₁₆ H ₂₃ O ₃ N ₃ S ₃ 401	32	156—160° (acid acetic)	10,47	10,65	23,94	24,18
4	-C ₁₀ H ₂₁	C ₁₈ H ₂₇ O ₃ N ₃ S ₃ 429	34	196° (acid acetic)	9,79	10,00	22,37	22,48
5	-C ₅ H ₉ ciclo	C ₁₃ H ₁₅ O ₃ N ₃ S ₃ 357	40	153° (etanol)	11,76	12,00	26,89	27,03
6	-C ₆ H ₁₁ ciclo	C ₁₄ H ₁₇ O ₃ N ₃ S ₃ 371	45	188° (etanol-apă)	11,32	11,54	25,87	26,10
7	-CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₁₅ H ₁₃ O ₃ N ₃ S ₃ 413	40	163° (acid acetic)	10,16	10,30	23,24	23,44
8	-CO-C ₆ H ₅	C ₁₅ H ₁₁ O ₄ N ₃ S ₃ 427	35	214° (dioxan)	9,83	10,00	22,48	22,70

din poziția *para* a produșilor obținuți de noi (1) și de substituirea grupării *diazo* cu hidroxilul fenolic.

Continuând cercetările noastre în această serie, am introdus la funcția tiolică din poziția 5 a nucleului 1,3,4-tiadiazolic radicali alchilici superiori, ciclici și arilalchilici, în vederea stabilirii influenței acestora în determinarea activității farmacodinamice (eventual hipoglicemiantă). Se cunosc în prezent numeroase medicamente antidiabetice ce conțin în special radicali ciclici (ciclopentil și ciclohexil indeosebi), cum sînt: Cicloral, Daonil, Tolpentamid, Acetohexamidă, Glidiazinamid etc.

Am sintetizat un număr de 8 compuși din seria 2-(p-hidroxibenzensulfonamido) 5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli, pe care nu i-am găsit inserați în literatura pe care am putut-o consulta, produși ce sînt prezentați în tabelul I.

Structura chimică a noilor produși a fost dovedită atît prin determinări cantitative, cît și printr-un studiu fotometric în IR.

Spectrele au fost determinate în domeniul cuprins între 400 și 3 600 cm^{-1} , folosind tehnica comprimării în bromură de potasiu.

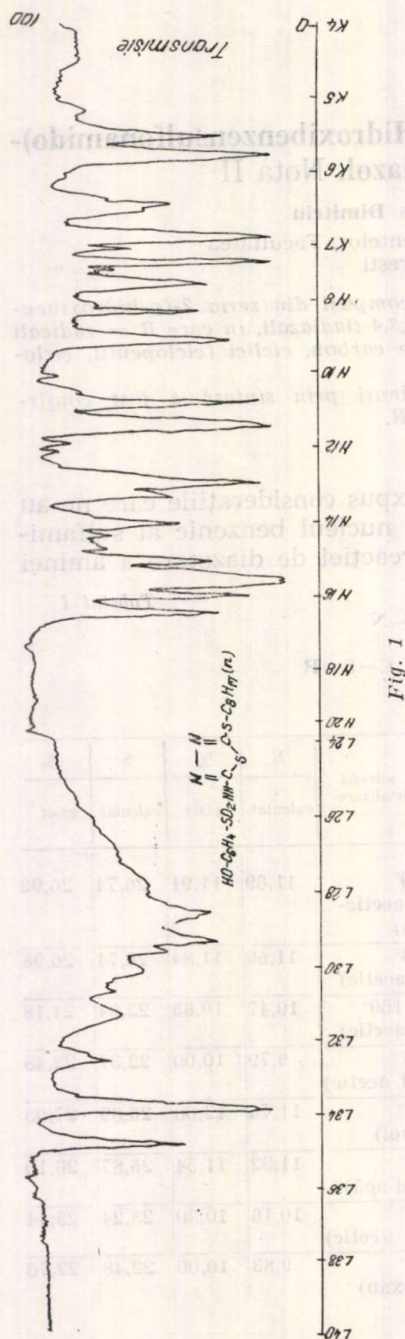
În figura 1 este prezentat spectrul 2-(p-hidroxibenzensulfonamido) 5-n. octil-mercapto-1,3,4-tiadiazol, celelalte fiind similare.

În nota I (2) au fost analizate spectrofotogramele compușilor sintetizați de noi și care scot în evidență diferitele grupări caracteristice, active în IR, prezente în structura compușilor menționați în tabelul I.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

2-(p-Hidroxibenzensulfonamido)-5-n.-amil-mercapto-1,3,4-tiadiazol

Din 35,80 g (0,1 moli) 2-(p-aminobenzensulfonamido)-5-n.-amil-mercapto-1,3,4-tiadiazol, în urma reacției de diazotare și substituere a funcției *diazo* cu hidroxil, după tehnica expusă în nota I, rezultă 16,50 g (RT = 46%) produs 1, cu p.t. = 159° (acid acetic-apă, 1:1).



пulbere amorfă albă, insolubilă în apă, parțial solubilă în etanol, la cald.

$C_{13}H_{17}O_3N_3S_3$ $N\%$ calculat = 11,69 $S\%$ calculat = 26,74
Greutatea moleculară = 359 $N\%$ găsit = 11,91 $S\%$ găsit = 26,92

CONCLUZII

În continuarea cercetărilor expuse în nota I, în lucrarea de față prezentăm sinteza a 8 derivați din seria 2-(p-hidroxibenzensulfonamido)-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazol care nu au fost găsiți în literatura de specialitate pe care am putut-o consulta. Radicalii introduși sînt alchilici, ciclici, arilalchilici și alcoil.

S-a făcut un studiu spectrofotometric în IR, care a confirmat și pe această cale structura noilor compuși sintetizați.

În continuare, se urmărește testarea orientativă a acestor compuși.

BIBLIOGRAFIE

1. OȚLEANU D. — Noi derivați sulfonamidici ai 1,3,4-tiadiazolului cu activitate farmacodinamică. Teză de doctorat, I.M.F. — București, 1970.
2. OȚLEANU D., DIMITRIU MARIA AGNES — O nouă clasă de sulfamide: 2-(p-hidroxibenzensulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazol. Nota I, *Farmacia (Buc.)*, 1979, (sub tipar).

Articol intrat în redacție la 1.III.1979

Indicele de clasificare: 615.778.25

SUMMARY

D. Oțleanu, Maria Agnes Dimitriu — A NEW CLASS OF SULPHONAMIDES: 2-(p-HYDROXYBENZENSULPHONAMIDES)-5-R-MERCAPTO-1, 3, 4-THIA-DIAZOLES. NOTE II

The synthesis is presented, of 8 compounds in the series of 2-(p-hydroxybenzensulphonamide)-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazoles, which include R-alkyl radicals with 5,8 and 10 carbon atoms, of the cyclic type (cyclopentyl, cyclohexyl), as well as benzyl and benzoil. The structure of the compounds obtained by synthesis was confirmed by spectral analysis in the I.R. range.

РЕЗЮМЕ

Д. Оцеляну, Мария Агнес Димитриу — НОВЫЙ КЛАСС СУЛЬФАМИДОВ 2-(Р-ГИДРОКСИБЕНЗЕНСУЛЬФОАМИДО)-5-Р-МЕРКАПТО-1,3,4-ТИАДИАЗОЛА. СООБЩЕНИЕ II.

Описывается синтез 8 производных из серии 2-(p)-гидроксидбензенсульфоамидо)-5-Р-меркапто-1,3,4-тиадиазолов, в которых алкиловые радикалы — замещены 5,8 и 10 атомов углерода, циклическими (циклопентилами и циклогексилами)-бензилом и бензоилом.

Структура полученных при помощи этого синтеза производных была подтверждена центральным инфракрасным анализом в соответствующих спектрах.

♦♦♦♦♦ EDITURA MEDICALĂ, vă recomandă : ♦♦♦♦♦

C. Arseni (sub red.)

TRATAT DE NEUROLOGIE, vol. I

I. Bruckner (sub red.)

MEDICINA INTERNĂ, vol. I

Gh. Boboc

APARATUL DENTOMAXILAR

B. Duțescu

ETOS ÎN MEDICINĂ

A. Karassi

INFARCTUL MIOCARDIC ACUT, ed. a II-a

V. Nitzulescu

PARAZITOLOGIE PENTRU TOȚI

P. Mihoșescu, C. Bercuș

TRECUTUL O.R.L. ÎN ROMÂNIA

C. Enăchescu

**IGIENA MINTALĂ ȘI RECUPERAREA
BOLNAVILOR PSIHICI**

Alexandra Mihail

GRIPA ȘI PREVENIREA EI

Contribuții la studiul comportării 1-cianacetil-4-ariltiosemicarbazidelor în reacții de ciclizare

Lidia Proinov, Cornelia Ban, Marcela Topîrceanu, Doina Diaconescu

Laboratorul de industrie a medicamentelor, Facultatea de farmacie, I.M.F. Cluj-Napoca

REZUMAT

S-a urmărit comportarea unor 1-cianacetil-4-ariltiosemicarbazide față de unii ciclizanți uzuali, constatîndu-se că, în timp ce sub acțiunea clorurii de acetyl se obțin N-acetilamidele acizilor 2-(N-acetil-arilamino)-1,3,4-tiadiazolil-5-acetici, în reacția cu hidroxidul de sodiu sau carbonatul de sodiu se produc modificări profunde, avînd ca rezultat obținerea unui amestec complex de produși dificil de separat. Reacția cu hidroxidul de amoniu permite obținerea, cu bune randamente, a 3-mercapto-4-aril-5-cianmetil-1,2,4-triazolilor, valoroși intermediari de sinteză.

Semicarbazide

Pe linia preocupărilor laboratorului nostru de a realiza sinteza unor noi compuși heterociclici cu acțiune biologică potențială, au fost preparați o serie de acizi 2-aril-amino-1,3,4-tiadiazolil-5-acetici și unii derivați funcționali ai lor (esteri, amide, hidrazide), pe baza unei suite de reacții utilizîndu-se ca puncte de plecare diferite 1-cianacetil-4-ariltiosemicarbazide (Ia-c), care au fost supuse acțiunii acidului sulfuric concentrat, la rece (1).

În lucrarea de față ne-am propus să urmărim comportarea acelorasi tiosemicarbazide față de alți agenți ciclizanți, cum sînt: clorura de acetyl, hidroxidul și carbonatul de sodiu diluați, hidroxidul de amoniu, precum și obținerea unor compuși 1,2,4-triazolici di- și trisubstituiți, care să prezinte interes pentru chimia medicamentului.

Sub acțiunea clorurii de acetyl, cunoscut agent ciclizant al 1-aciltiosemicarbazidelor (2,3,4), 1-cianacetil-4-ariltiosemicarbazidele (Ia-c) au fost transformate în N-acetilamidele acizilor 2-(N-acetil-arilamino)-1,3,4-tiadiazolil-5-acetici (IIa-c), identice cu acelea obținute prin refluxarea amidelor acizilor 2-arilamino-1,3,4-tiadiazolil-5-acetici, (IIIa-c) (schema din figura 1).

Hidroxidul și carbonatul de sodiu dil. la rece nu au decît o acțiune solubilizantă asupra 1-acil-tiosemicarbazidelor (Ia-c).

Efectuînd reacția la cald, conform datelor din literatură (5,6,7), au loc modificări profunde conducînd la amestecuri de produși a căror separare s-a dovedit a fi foarte laborioasă.

În cazul compusului Ia (Ar = fenil), spre exemplu, s-au obținut și izolat următorii produși: N, N'-difeniltiourea (IVa) (în cantitate mare),

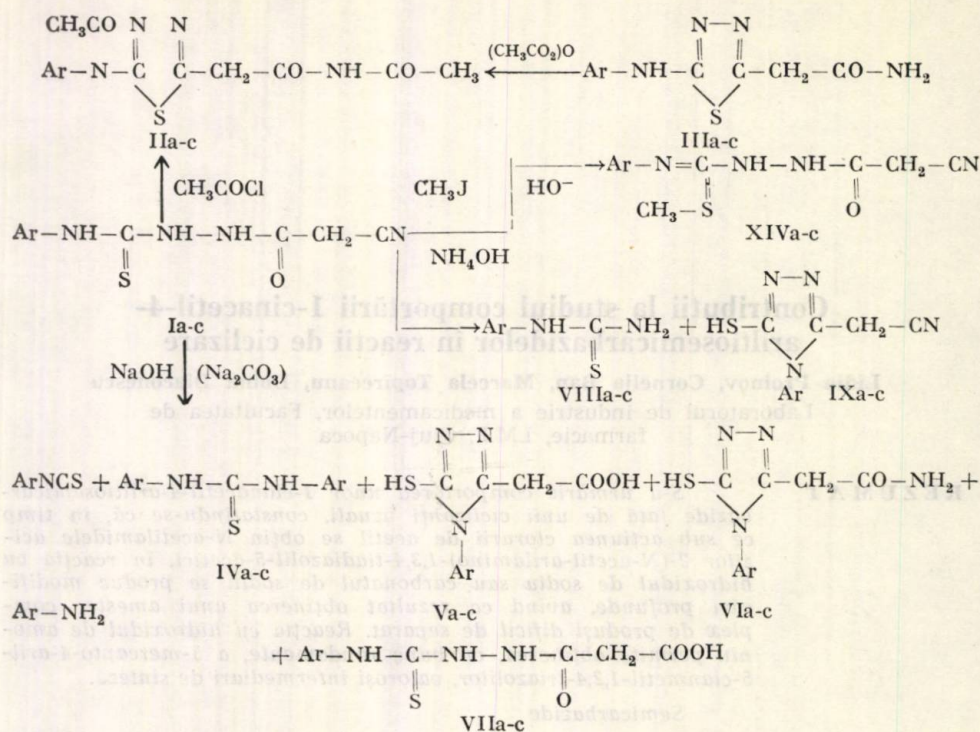


Fig. 1

acidul 3-mercapto-4-fenil-1,2,4-triazolil-5-acetic (Va) amida acestuia (VIa), precum și 1-carboximetil-4-feniltiosemicarbazida (VII), alături de anilina (vezi schema din figura 1).

Cum anilina și N, N'-difeniltioureea nu se puteau forma fără separarea fenilizotiocianatului prin scindarea moleculei compusului Ia, am încercat să izolăm și acest produs prin oprirea reacției, după 5 minute de la declanșarea ei și distilarea cu vapori de apă. Fenilizotiocianatul a fost captat într-o soluție de amoniac 20%, când s-a obținut feniltioureea VIIIa.

Acțiunea hidroxidului de amoniu asupra compușilor Ia-c este mult mai blândă și permite obținerea, cu bune randamente, a nitrililor acizilor 3-mercapto-4-aril-1,2,4-triazolil-5-acetici (IXa-c), alături de monoariltioureele VIIIa-c (vezi schema din figura 1).

Compușii 1,2,4-triazolici VIa-c și IXa-c au fost supuși unor transformări ulterioare (schema din figura 2), care să efectueze unul sau ambele centre reactive din moleculă (grupa SH și CN ori —CONH₂), prin reacții de hidroliză, alchilare sau acetilare. Remarcăm faptul că, spre deosebire de amidele acizilor 2-arilamino-1,3,4-tiadiazolil-5-acetici (IIIa-c), care prin refluxare cu anhidrida acetică sint transformate în amide secundare, gruparea amidică din compușii 1,2,4-triazolici VIa-c nu este afectată.

A fost urmărită de asemenea comportarea compușilor Ia-c față de iodura de metil în mediu alcalin la rece, când are loc doar alchilarea la atomul de sulf din poziția 3, cu formarea de S-metil-izotiosemicarbazide

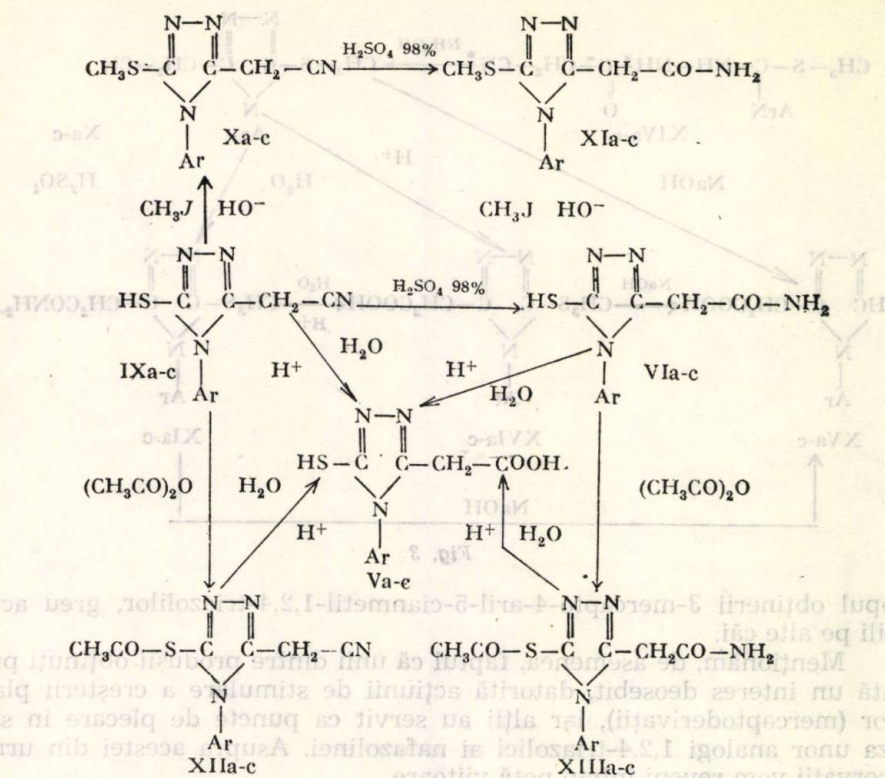


Fig. 2

(XIVa-c), fără să se realizeze o închidere de ciclu (8) (vezi schema din figura 1).

Ciclizarea compușilor XIVa-c s-au realizat prin refluxare cu hidroxid de sodiu dil., când se produce scindarea legăturii C-S din poziția 3, formându-se acizii 4-aril-1,2,4-triazolil-5-acetici (XVa-c) și se elimină metilmercaptan (schema din figura 3). Acizii XVa-c au mai fost obținuți și prin refluxarea cu hidroxid de sodiu dil. a acizilor 3-metil-mercapto-4-aril-1,2,4-triazolil-5-acetici (XVIa-c), sau a nitrililor (Xa-c) ori a amidelor (XIa-c).

Nitrilii Xa-c se obțin comod prin refluxarea compușilor XIVa-c cu hidroxid de amoniu 20%, iar sub acțiunea acidului sulfuric conc. la rece pot fi transformați cu bune randamente, în amidele XIa-c. Acizii XVIa-c pot fi obținuți, la rîndul lor, prin hidroliza în cataliză acidă a nitrililor Xa-c sau a amidelor XIa-c.

În urma studiului întreprins, privind comportarea 1-cianacetil-4-ariltiosemicarbazidelor față de agenții ciclizanți menționați, se poate conchide că acestea au o comportare normală, specifică 1-acil-tiosemicarbazidelor. Numărul mare de compuși care se obțin sub acțiunea hidroxidului și carbonatului de sodiu, dificultatea cu care ei pot fi separați, precum și cantitatea mică de compuși 1,2,4-triazolici rezultați fac ca această reacție să fie lipsită de interes practic.

În opoziție cu aceste observații, reacția 1-cianacetil-4-ariltiosemicarbazidelor cu hidroxidul de amoniu poate servi ca o metodă preparativă în

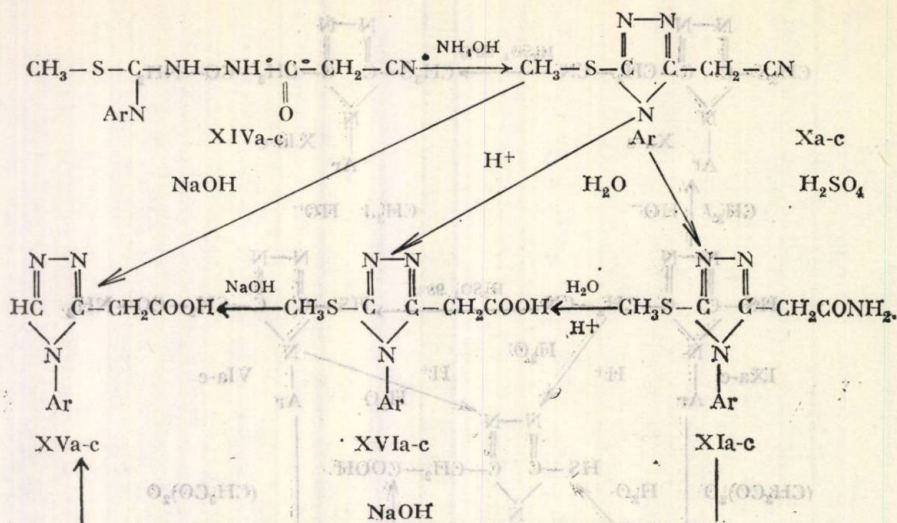


Fig. 3

scopul obținerii 3-mercapto-4-aryl-5-cianometil-1,2,4-triazolilor, greu accesibili pe alte căi.

Menționăm, de asemenea, faptul că unii dintre produșii obținuți prezintă un interes deosebit, datorită acțiunii de stimulare a creșterii plantelor (mercaptoderivații), iar alții au servit ca puncte de plecare în sinteza unor analogi 1,2,4-triazolici ai nafazolinei. Asupra acestei din urmă observații vom reveni într-o notă viitoare.

Confirmarea structurii produșilor rezultați în diferitele reacții de ciclizare a fost făcută pe cale spectrală (I.R.U.V., spectroscopie de masă).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Prepararea N-acetilamidei acidului 2-(N-acetilamino)-1,3,4-tiadiazolil-5-acetic, IIa

a) 2 g 1-Cianacetil-4-feniltiosemicarbazidă (Ia) se tratează cu 10 ml clorură de acetyl și se refluxează timp de o oră. Se toarnă peste gheața mărunțită și se neutralizează cu amoniac. După filtrare și spălare pe filtru, se recrystalizează din alcool.

b) 0,5 g IIIa se tratează cu 5 ml anhidridă acetică. Se refluxează 30 de minute și se toarnă pe apă. După 30 de minute, produsul separat se filtrează, se spală pe filtru cu apă și se recrystalizează din alcool.

Tabelul I

N-Acetilamidele acizilor 2-(N-acetilamino)-1,3,4-tiadiazolil-5-acetici, IIa-c					
Nr. crt.	Arl	pt°C alcool	Formula brută Greutatea moleculară	N%	
				calculat	găsit
1	C_6H_5- IIa	184-6	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ 318,36	17,59	17,67
2	$\text{p}-\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4-$ IIb	212	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ 332,39	16,85	16,70
3	$\text{p}-\text{Br}-\text{C}_6\text{H}_4$ IIc	203	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_3\text{S}$ 397,27	14,10	14,22

Ciclizarea compușilor Ia și XIVa la 1,2,4-triazolii IXa și Xa, sub acțiunea hidroxidului de amoniu

1,5 g Ia sau XIVa se solvă în 6,5 ml hidroxid de amoniu 20% și se refluxează 30 de minute. Amestecurile de reacție se răcesc, iar depozitele cristaline se filtrează. În cazul compusului Ia se obține feniltioureea (VIIIa), iar în cazul compusului XIVa se izolează 1,2,4-triazolul Xa, care se recrystalizează din alcool.

Filtratul rămas la izolarea lui VIIIa se acidulează cu acid clorhidric conc., iar compusul IX separat se filtrează și se recrystalizează din alcool.

Tabelul I

3-R-4-aril-5-cianmetil-1,2,4-triazolii IXa-e și Xa-e

Nr. crt.	Aril R	pt°C alcool	Formula brută Greutate moleculară	N %	
				calculat	găsit
4	C ₆ H ₅ HS—, IXa	220—1	C ₁₀ H ₈ N ₄ S 216,26	25,91	25,87
5	p—CH ₃ C ₆ H ₄ — HS—, IXb	217—8	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ S 230,29	24,32	24,22
6	p—Br—C ₆ H ₄ — HS—, IXc	228	C ₁₀ H ₇ BrN ₄ S 295,17	18,97	18,70
7	C ₆ H ₅ — CH ₃ S—, Xa	136—8	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ S 230,29	24,32	24,15
8	p—CH ₃ C ₆ H ₄ — CH ₃ S—, Xb	117—9	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ S 244,32	22,93	22,66

Alchilarea compușilor Ia, IXa, VIa la compușii XIVa, Xa și XIa

Compușii XIVa, Xa și XIa se obțin, conform datelor din literatură, prin solvirea compușilor Ia, IXa sau VIa în hidroxid de sodiu dil. (15 ml NaOH 2n pt 0,01 moli substanță supusă alchilării) și adăugarea

Tabelul III

1-Cianacetil-4-aril-S-metil-izotiosemicarbazidele XIVa a-e și 3-metil-mercepto-1,2,4-triazolii XIa-e

Nr. crt.	Aril	pt°C alcool	Formula brută Greutatea moleculară	N %	
				calculat	găsit
10	C ₆ H ₅ XIVa	130	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ OS 248,31	22,56	22,80
11	p—CH ₃ C ₆ H ₄ XIVb	135—7	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ OS 262,34	21,35	21,28
12	p—Br—C ₆ H ₄ XIVc	163—5	C ₁₁ H ₁₁ BrN ₄ OS 327,22	17,12	16,94
13	C ₆ H ₅ XIa	198— 200	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ OS 248,31	22,56	22,40
14	p—CH ₃ C ₆ H ₄ XIb	200—1	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ OS 262,34	21,35	21,07
15	p—Br—C ₆ H ₄ XIc	212	C ₁₁ H ₁₁ BrN ₄ OS 327,22	17,12	16,80

iodurii de metil (0,012 moli) în picături, sub agitare și răcire sub jet de apă. Se continuă agitarea încă 30 de minute, la temperatura ambiantă. Produșii Xa și XIa separați se filtrează și se recrystalizează din alcool. Separarea compusului XIVa se face prin acidulare cu acid acetic și se supune purificării, prin recrystalizare din alcool.

Transformarea 3-mercapto- și 3-metilmercapto-4-aril-5-cianmetil-1,2,4-triazolilor IXa și Xa în amidele VIa și IXa

2 g IXa sau Xa se solvă treptat în 10 ml acid sulfuric 92⁰/₀. Se menține la temperatura camerei timp de 30 de minute, după care se toarnă peste 100 g gheață sfărâmată. Se adaugă amoniac concentrat, pînă la un pH = 6—6,5. Substanța separată se filtrează, se spală pe filtru cu apă și se recrystalizează din alcool.

Tabelul IV

Amidele acizilor 3-mercapto-4-aril-1,2,4-triazolil-5-acetici, VIa-c					
Nr. crt.	Aril	pt°C alcool	Formula brută Greutatea moleculară	N%	
				calculat	găsit
16	C ₆ H ₅ VIa	260—2	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ OS 234,28	23,91	23,76
17	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ VIb	250	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ OS 248,31	22,56	22,61
18	p-Br-C ₆ H ₄ VIc	259	C ₁₀ H ₉ BrN ₄ OS 313,19	77,88	18,00

Obținerea acizilor 3-R-4-aril-1,2,4-triazolil-5-acetici, Va-c, XVIa-c, și XVa-c

a) 1,5 g IXa se solvă în 20 ml alcool și se tratează cu 15 ml acid clorhidric 20⁰/₀. Se fierbe timp de o oră, se mai adaugă 20 ml acid clorhidric 20⁰/₀ și se continuă refluxarea timp de o oră. Prin răcire și diluare cu apă depune compusul Va, care se filtrează și se recrystalizează din alcool.

În mod asemănător se obțin compușii Vb, c.

În condiții similare compușii VIa-c, XIIa-c, XIIIa-c sint transformați în acizii Va-c iar Xa-c și XIa-c în acizii XVIa-c.

b) 0,01 moli XIVa se solvă în 15 ml hidroxid de sodiu dil. și se refluxează 40 de minute. Metilmercaptanul degajat se captează într-o soluție diluată de acetat de plumb. Spre sfîrșitul reacției, degajarea de metilmercaptan încetează, amestecul de reacție se răcește și se acidulează cu acid clorhidric diluat. Precipitatul separat se filtrează și se recrystalizează din alcool.

În condiții asemănătoare de reacție, compușii Xa-c, XIa-c și XVIa-c furnizează acizii XVa-c.

Acetilarea compușilor IXa-c și XIa-c

Se procedează în felul următor: 0,01 moli IXa se tratează cu 10 ml anhidridă acetică și se refluxează timp de 10 minute. După răcire,

Acizii 3-R-4-aril-1,2,4-triazolil-5-acetiei, Va-c, XVIa-c și XVa-c

Nr. crt.	Aril R	pt°C alcool	Formula brută Greutatea moleculară	N%	
				calculat	găsit
19	C ₆ H ₅ HS-, Va	195	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₂ S 235,27	17,86	17,46
20	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ HS-, Vb	174-6	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂ S 249,29	16,85	16,59
21	p-Br-C ₆ H ₄ HS-, Vc	180	C ₁₀ H ₈ BrN ₃ O ₂ S 314,17	13,37	13,12
22	C ₆ H ₅ CH ₃ S-, XV Ia	115	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂ S 249,29	16,85	16,88
23	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ CH ₃ S-, XVIb	122	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₂ S 263,32	15,95	16,25
24	p-Br-C ₆ H ₄ CH ₃ S-, XV Ic	124	C ₁₁ H ₁₀ BrN ₃ O ₂ S 328,21	12,80	12,63
25	C ₆ H ₅ H, XVa	106-8	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₂ 203,20	20,67	20,36
26	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ H, XVb	85	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂ 217,23	19,34	19,01
27	p-Br-C ₆ H ₄ H, XVc	118-20	C ₁₀ H ₈ BrN ₃ O ₂ 282,11	14,89	14,40

Tabelul VI

Nitrili și amidele acizilor 3-acetilmereapto-4-aril-1,2,4-triazolil-5-acetiei, XIIa-c și XIIIa-c

Nr. crt.	Aril	pt°C alcool	Formula brută Greutatea moleculară	N%	
				calculat	găsit
28	C ₆ H ₅ XIIa	143-5	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ OS 258,30	21,69	21,61
29	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ XIIb	129-30	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ OS 272,33	20,57	20,19
30	p-Br-C ₆ H ₄ XIIc	155-7	C ₁₂ H ₉ BrN ₄ OS 337,21	16,61	16,90
31	C ₆ H ₅ XIIIa	198-9	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₂ S 276,32	20,24	20,32
32	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ XIIIb	215-7	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₂ S 290,35	19,29	19,61
33	p-Br-C ₆ H ₄ XIIIc	228	C ₁₂ H ₁₁ BrN ₄ O ₂ S 355,23	15,77	15,53

amestecul de reacție se toarnă în 50 ml apă rece. Se filtrează și se recrystalizează din alcool.

Analog compusului XIIa obținut pe această cale, se obțin compușii XIIb, c și XIIIa-c.

BIBLIOGRAFIE

1. SIMITI I., PROINOV LIDIA — *Farmacia (Buc.)*, 1971, 9, 543.
2. PULVERMACHER G. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1894, 27, 613.
3. MARCKWALD W., BOTT A. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1896, 29, 2 914.
4. HOGGARTH E. — *J. chem. Soc.*, 1949, 1 163.
5. ALBRECHT B., BRAUNIGER H. — *Pharmazie*, 1972, 27, 287.

6. POTOVSKI I. IA, VEREȘCIAGHINA N. M. — *Zhu. obskei Khim.*, 1956, 2 583.
7. PITTS K. T. — *Chem. Rev.*, 1961, 2, 87.
8. HOGGARTH E. — *J. chem. Soc.*, 1949, 1918.

Indicele de clasificare : 547.497.1

Articol intrat în redacție la : 17.X.1978.

SUMMARY

Lidia Proinov, Cornelia Ban, Marcela Topîrceanu, Doina Diaconescu — CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF THE BEHAVIOUR OF 1-CYANACETYL-4-ARYLTHIOSEMICARBAZIDES IN CYCLIZATION REACTIONS

Study of the behaviour of some 1-cyanacetyl-4-arylthiosemicarbazides with regard to certain conventional cyclizing agents showed that under the action of acetyl chloride the N-acetyl amides of 2-(N-acetyl-arylamine)-1,3,4-thiadiazolil-5-acetic acids are obtained, whereas the reaction with sodium hydroxide or sodium carbamate produces deep changes resulting in a complex mixture whose products are difficult to separate. The reaction with ammonium hydroxide gives a good yield of 3-mercapto-4-aryl-5-cyanomethyl-1,2,4-triazoles, valuable synthesis intermediates.

РЕЗЮМЕ

Лидия Проинов, Корнелия Бан, Марчела Топырчану, Дойна Диаконеску — К ВОПРОСУ РОЛИ 1-ЦИАНАЦЕТИЛ-4-АРИЛТИОСЕМИКАРБАЗИДОВ В РАМКАХ РЕАКЦИИ ЦИКЛИРОВАНИЯ

Авторы исследовали роль некоторых в-циано-ацетил-4-арилтиосемикарбазидов в отношении некоторых обычных циклизантов и констатировали, что в то время как под действием хлористого ацетила получаются N-ацетиламиды 2-(N-ацетил-арил-амино-,1,3,4-тиадизоловые-5-уксусные кислоты в реакции с гидразидом натрия или карбонатом натрия касцупали глубокие изменений, в результате чего отмечается появление комплексной смеси трудно отделимых продуктов. Реакция с применением гидроксида аммония позволяет, наряду с большим выходом, получать альфа-3-меркапто-4-арил-5-цианометил-1, 2, 4-триазолилы, являющиеся промежуточными ценными продуктами синтеза.

Studiul biodisponibilității nicotinamidei în prezența altor vitamine și a unor substanțe auxiliare *

Adriana Popovici, Gabriela Suciu, Brigitte Suciu

Laboratorul de tehnică farmaceutică și chimie-fizică,
I.M.F. Tg. Mureș

REZUMAT Complexul molecular format între nicotinamidă și acidul ascorbic nu afectează biodisponibilitatea nicotinamidei. Asocierea tiaminei sau piridoxinei în sisteme binare cu nicotinamidă miedăză cedarea, obținându-se valori superioare matorului. Complexul molecular semnalat între vitamina PP și riboflină conduce la valori scăzute, ca și în cazul asocierii nicotinamidei cu clorhidrat de L-cisteina. Sorbitolul, glucoza și zaharoza, utilizate ca substanțe auxiliare în tehnologia de preparare a diferitelor forme farmaceutice, facilitează cedarea vitaminei PP.

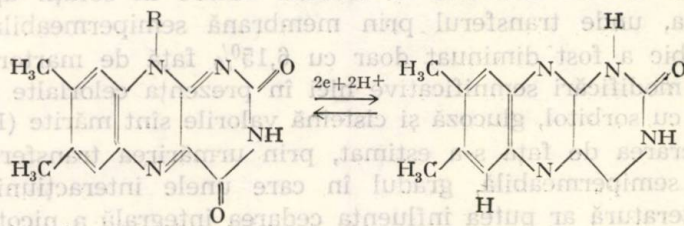
Nicotinamidum
Vitamine

Realizarea preparatelor multivitaminat prezintă inconvenientul redusei stabilități a vitaminelor asociate, al posibilității apariției unor interacțiuni între acestea sau cu substanțele auxiliare asociate, care pot avea ca rezultat o modificare a biodisponibilității preparatelor (1, 3, 6, 9, 16).

Diferite investigații efectuate atestă existența unor interacțiuni manifestate prin formarea unor complecși moleculari. Astfel, prin determinări interferometrice s-a pus în evidență interacțiunea vitaminelor B₂ și PP în raportul de 1:1 și în cel de 1:2 (8).

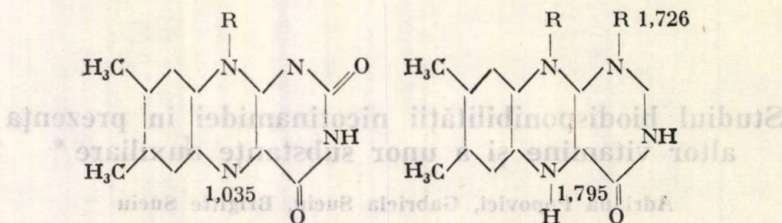
Este cunoscut efectul hidrotrop al nicotinamidei asupra riboflavinei atunci cind solubilitatea sa crește de la 0,012% la 2,5%.

Efectul hidrotrop al nicotinamidei asupra riboflavinei a fost evidențiat și prin determinări polarografice. Avind în vedere mecanismul reacției electrochimice :



* Comunicare prezentată la U.S.S.M., filiala Mureș, Secția de farmacie, Tg. Mureș, în ședința din iunie 1978

ce concordă cu mecanismul proceselor chimice redox corespunzătoare și cu diagramele moleculare (13), modificările densităților electronice fiind cele mai mari pe atomii de azot 1 și 10 :



se poate aștepta ca produșii de hidroliză (lumiflavina în mediu alcalin și lumicromul în mediu acid) să conducă la apariția unor trepte mai mult sau mai puțin deplasate față de treapta riboflavinei. Din determinări polarografice rezultă că sistemul binar : vitaminele PP : B₂ prezintă o interacțiune relativ slabă ($k=2,38 \pm 0,13$) 10^{-2} h^{-1} (20°C).

Guttmann și Brooke (4) citează formarea unui complex molecular între vitaminele C și PP în raport de 1 : 1, a cărui stabilitate este maximă la pH = 3,8, când constanta de disociere este doar de 1,451 mol⁻¹, la 25°C. Acest complex se datorește interacțiunii iodului ascorbat cu forma cationică a nicotinamidei și ar putea ridica problema dacă conduce la o combinație fiziologică mai activă sau la una mai puțin eficientă.

Studiul fizico-chimic al interacțiunii tiaminei cu nicotinamida (14, 15) relevă formarea unui complex în raport de 1:1 cu o foarte mică valoare a constantei de formare ($k=4,50.10^2$), ceea ce denotă o interacțiune slabă, care conduce la produși instabili și care nu deranjează transferul prin membrane biologice.

Nu s-au pus în evidență interacțiuni între piridoxină și nicotinamidă.

În cercetări anterioare s-a urmărit transportul tiaminei și al acidului ascorbic din sisteme lichide polivitaminat (11), din care a reieșit că se observă o diminuare a transferului tiaminei în prezența vitaminei C și o mărire în prezența vitaminelor B₂ și B₆. Cantitățile de tiamină cedate sînt mai mici în asociere cu cisteină, zaharoză și sorbitol și mai mari în sisteme binare cu glucoză.

Comportarea acidului ascorbic cu ion capabil de un transfer de sarcini electrice a fost urmărită în asocieri binare în soluții apoase, cu nicotinamida, unde transferul prin membrană semipermeabilă al acidului ascorbic a fost diminuat doar cu 6,15% față de martor, fără să se observe modificări semnificative nici în prezența celorlalte vitamine. În asociere cu sorbitol, glucoză și cisteină valorile sînt mărite (12).

În lucrarea de față s-a estimat, prin urmărirea transferului prin membrană semipermeabilă, gradul în care unele interacțiuni posibile citate în literatură ar putea influența cedarea integrală a nicotinamidei, asociată în preparate polivitaminat lichide.

S-a urmărit modificarea transferului în funcție de :

- prezența altor vitamine în sisteme binare ;
- prezența substanțelor auxiliare.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

MATERIAL ȘI METODĂ

S-a comparat viteza de transfer din soluții apoase a nicotinamidei (0,10⁰/₀) și din sistemele binare : PP+B₁ (0,10 : 0,02⁰/₀) ; PP+B₂ (0,10 : 0,02⁰/₀) ; PP+B₆ (0,10:0,01⁰/₀) ; PP+C (0,10:1⁰/₀).

De asemenea, s-au urmărit și amestecurile conținând nicotinamidă și substanțe auxiliare : PP+glucoză (0,10:30⁰/₀) ; PP+zaharoză (0,10:30⁰/₀) ; PP+sorbitol (0,10:10⁰/₀) ; PP+L-cisteină (0,10:0,15⁰/₀).

S-a determinat : viteza de transfer, dinamica transferului nicotinamidei, precum și constanta vitezei de transfer $k(h^{-1})$ pe un interval de 5 ore, prin determinarea cantitativă polarografică a nicotinamidei conținută în soluțiile prelevate, după dializă prin membrană semipermeabilă, la temperatura camerei, în intervalele de 2 și 5 ore (5). Rezultatele exprimate cantitativ (mg nicotinamidă) și în ⁰/₀ reprezentând media a 3 determinări sînt cuprinse în tabelele I, II, III, IV, V și în figurile 1, 2 și 3.

REZULTATE

Urmărind dinamica de transfer (tabelul I, fig. 1) se constată că cedarea maximă după 5 ore se observă în cazul asocierii vitaminei PP cu acidul ascorbic și cu vitamina B₆, în ordine descrescîndă situîndu-se sis-

Tabelul I

t(ore)	Vitamina PP		Vitamine							
			PP + B ₁		PP + B ₂		PP + B ₆		PP + C	
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
2	0,0023	0,0118	0,0029	0,0115	0,0033	0,0131	0,0043	0,0171	0,0049	0,0197
5	0,0049	0,0248	0,0068	0,0269	0,0061	0,0245	0,0078	0,0312	0,0097	0,0387

Tabelul II

t(ore)	Vitamina PP		Substanțe auxiliare							
			PP + glucoză		PP + zaharoză		PP + sorbitol		PP + L-cisteină	
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
2	0,0041	0,0164	0,0041	0,0164	0,0038	0,0152	0,0052	0,0211	0,0026	0,0107
5	0,0073	0,0294	0,0087	0,0348	0,0077	0,0309	0,01005	0,0402	0,0058	0,0234

Tabelul III

Vitamine	Cantitatea totală cedată		Substanțe auxiliare
PP	0,0049 mg	PP	0,0073 mg
PP + B ₁	0,0068 mg	PP + glucoză	0,0087 mg
PP + B ₂	0,0061 mg	PP + zaharoză	0,0077 mg
PP + B ₆	0,0078 mg	PP + sorbitol	0,01005 mg
PP + C	0,0097 mg	PP + cisteină	0,0058 mg

Tabelul IV

Seria	Timpul (ore)	g/C ₀ 25 ml	C _t	$C = \frac{C_0 - C_t}{C_0}$	log C	ln C	$K = \frac{-\ln C}{t}$	$\bar{K}$
PP martor	2	0,0203	0,0023	0,999886	0,0003	0,00069	0,00034	0,00030
	5		0,0049	0,999758	0,0006	0,00138	0,00027	
PP+B ₁ 0,02 %	2	0,0254	0,0029	0,999885	0,0003	0,00069	0,00034	0,00030
	5		0,0068	0,999731	0,0006	0,00138	0,00027	
PP+B ₂ 0,02 %	2	0,0252	0,0033	0,999869	0,0003	0,00069	0,00043	0,00030
	5		0,0061	0,999756	0,0006	0,00138	0,00027	
PP+B ₆ 0,01 %	2	0,0253	0,0043	0,999829	0,0004	0,000921	0,00046	0,00039
	5		0,0078	0,999688	0,0007	0,001611	0,00032	
PP+C 1 %	2	0,0251	0,0049	0,999802	0,0005	0,001151	0,00057	0,00049
	5		0,0097	0,99961	0,0009	0,00207	0,00041	

Tabelul V

Seria	Timpul (ore)	g/C ₀ 25 ml	C _t	$C = \frac{C_0 - C_t}{C_0}$	log C	ln C	$k = \frac{-\ln C}{t}$	$\bar{k}$
PP martor	2	0,0251	0,0041	0,999836	0,0004	0,000921	0,00046	0,00039
	5		0,0073	0,999706	0,0007	0,001611	0,00032	
PP + + glucoză 30 %	2	0,0252	0,0041	0,999836	0,0004	0,00092	0,00046	0,00041
	5		0,0087	0,999652	0,0008	0,00184	0,00036	
PP + zaharoză 30 %	2	0,0250	0,0038	0,999848	0,0004	0,000921	0,00046	0,00039
	5		0,0077	0,999690	0,0007	0,001611	0,00032	
PP + sorbitol 10 %	2	0,0250	0,0052	0,999788	0,0005	0,001151	0,00057	0,00049
	5		0,01005	0,999598	0,0009	0,002072	0,00041	
PP + cisteină 0,15 %	2	0,0251	0,0026	0,999892	0,0001	0,00069	0,00034	0,00028
	5		0,0058	0,999766	0,0005	0,001151	0,00023	

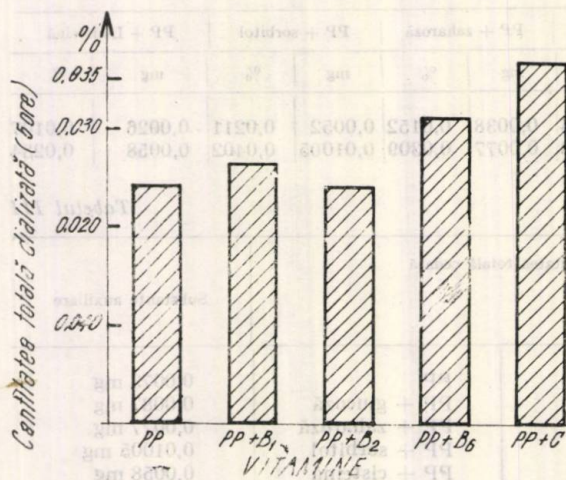


Fig. 1. — Cantitățile totale (%) de nicotinamidă cedate după 5 ore din diferite sisteme binare.

Fig. 2. — Dinamica de cedare a vitaminei PP în asocieri binare cu diferite substanțe auxiliare.

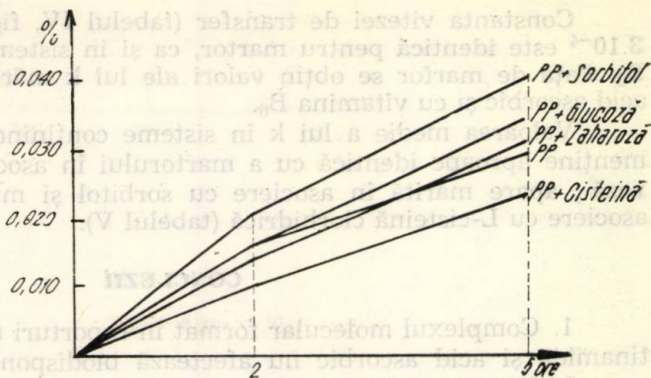


Fig. 3. — Valorile medii ale constantei vitezei de transfer (k) a nicotinamidei asociată cu diferite substanțe auxiliare în soluții.



temele conținând tiamină și riboflavină. Sistemul $B_2 + PP$ prezintă aceeași valoare cu martorul (0,0248%), în timp ce toate celelalte asocieri au valori crescute față de martor.

Acest lucru se observă și din cantitățile totale cedate (tabelul III, fig. 1), cantitatea dializată fiind maximă în cazul vitaminelor $PP + C$. Reiese că complexii moleculari citați, dintre acidul ascorbic și nicotinamidă, nu influențează biodisponibilitatea nicotinamidei. Se observă că celelalte vitamine în asociere cu nicotinamida favorizează transferul prin membrana semipermeabilă, cu excepția riboflavinei.

Dintre substanțele auxiliare, se constată un efect favorabil asupra cedării nicotinamidei în asociere cu sorbitol 10% și glucoză 30%, care prezintă valorile cele mai mari (tabelele II, III, fig. 2). În ordine descrescând se situează zaharoza și cisteina. Clorhidratul de cisteină, adăugat ca stabilizant (0,15%) în preparate polivitaminale, imprimă valori mai mici decât cele ale martorului, ceea ce ar putea presupune existența unei interacțiuni a acestor două substanțe.

Transferul prin membrană semipermeabilă fiind considerat un proces cinetic de ordinul I, sistemele actuale au fost caracterizate prin constanta vitezei de transfer k , stabilindu-se și abaterea față de valoarea medie pentru o probabilitate de $P=5\%$.

Constanta vitezei de transfer (tabelul IV, fig. 3) situate la valoarea 3.10^{-4} este identică pentru martor, ca și în sistemele cu vitaminele B₁ și B₂. Față de martor se obțin valori ale lui k mărite în cazul asocierii cu acid ascorbic și cu vitamina B₆.

Valoarea medie a lui k în sisteme conținând substanțe auxiliare se menține aproape identică cu a martorului în asocierile cu glucoză, zaharoză; apare mărită în asocieri cu sorbitol și micșorată semnificativ în asocieri cu L-cisteină clorhidrică (tabelul V).

CONCLUZII

1. Complexul molecular format în raporturi molare 1 : 1 dintre nicotinamidă și acid ascorbic nu afectează biodisponibilitatea nicotinamidei.
2. Asocierea dintre nicotinamidă și tiamină, ca și în sistemele cu piridoxină, conduce la o eliberare corespunzătoare a nicotinamidei, cu valori superioare celor înregistrate în cazul martorului.
3. Se constată valori scăzute în asocierile PP+B₂, ceea ce denotă că complexul format nu mediază cedarea corespunzătoare a vitaminei PP.
4. Dintre substanțele auxiliare introduse în mod obișnuit în preparate lichide polivitaminat, sorbitolul are efect favorabil, măbind biodisponibilitatea nicotinamidei, ca și glucoza și zaharoza; în schimb, asocierile cu cisteină diminuează cantitatea eliberată.

BIBLIOGRAFIE

1. BLOCK L. H., LAMY P. P. — *Pharm. Acta Helv.*, 1969, 44, 44—55.
2. FINHOLT P., PAULSEN R., HIGUCHI T. — *Rats of Anaerobic Degradation of Ascorbic Acid in Aqueous Solution*, *J. pharm. Sci.*, 1963, 52, 10, 948—954.
3. GRECU I., CUREA ELENA — Interacțiuni între substanțe macromoleculare și medicamentoase, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1976.
4. GUTTMAN D., BROOKE DANA — *Solution Phase Interaction of Nicotinamide with Ascorbic Acid*, *J. pharm. Sci.*, 1963, 52, 10, 941—945.
5. KNOBLOCH E. — *Physikalisch-chemische Vitaminbestimmungsmethoden*, ed. a 2-a, Akademik-Verlag, Berlin, 1963.
6. LEUCUȚA S. — *Introducere în biofarmacie*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1975.
7. LYNCH M. J., DAOUST R. G. — *Soluții de sorbitol și umectanți neionici în sisteme dispuse*, *J. Amer. pharm. Ass.*, 1964, 4, 388.
8. PAPP I., POPOVICI A., ROGOȘCĂ M., ARON ANA — *Revista med.*, 1977, XXII, 2, 168.
9. POPOVICI ADRIANA, RISTEA I., TÖKES B., PAPP I., ROGOȘCĂ MARIA, SUCIU GABRIELA, DUDUTZI CY. — *Cercetări în vederea realizării unor preparate farmaceutice polivitaminat*, Sesiunea științifică anuală de comunicări a Centrului de cercetări medicale, Tg. Mureș, 4.IV.1976.
10. POPOVICI ADRIANA, PAPP I., ROGOȘCĂ MARIA, ARON ANA — *Revista med.*, 1975, XXII, 2, 1 968.
11. POPOVICI ADRIANA, LUNGU VERONICA, PAPP I., ROGOȘCĂ MARIA — *Studiul biodisponibilității clorhidratului de tiamină din sisteme lichide*, *Farmacia (Buc.)*, 1978, XXVI, 1, 17—24.
12. POPOVICI ADRIANA, PAPP I., ROGOȘCĂ MARIA, ARON ANA — *Studiul transferului vitaminelor hidrosolubile în prezența substanțelor auxiliare*, *Farmacia (Buc.)*, 1978, XXVI, 3, 129—135.
13. PULLMAN B., PULLMAN A. — *Quantum Biochemistry*, Ed. Interscience, New York, 1963.
14. RISTEA I., POPOVICI ADRIANA, CIOCÎRLAN MINA — *Studii asupra compatibilității tiaminei cu riboflavină și nicotinamidă*, Comunicare la U.S.S.M., Tg. Mureș, octombrie, 1978.
15. RISTEA I., POPOVICI ADRIANA, DUDUTZI CY. — *Revista med.*, 1977, 2.
16. RITSCHHELL W. A. — *Angewandte Biopharmazie*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1973.

17. TÖKES B., SUCIU GABRIELA — Unele aspecte ale cercetării interacţiunilor dintre vitamine prin metoda polarografică, Simpozionul „Interacţiuni medicamentose“, mai, 1976, Cluj-Napoca.

Articolul intrat în redacţie la 12.II.1979

Indicele de clasificare : 615.356.83

SUMMARY

Adriana Popovici, Gabriela Suci, Brigitte Singer — THE STUDY OF BIODISPO-
NIBILITY OF NICOTINAMIDES IN THE PRESENCE OF OTHER VITA-
MINS AND OF SOME AUXILIARY SUBSTANCES

The molecular complex formed by nicotinamide and ascorbic acid does not alter the bioavailability of nicotinamide. Association of thiamine or of pyridoxine with nicotinamide in binary systems enhances transfer and values above those of control samples are obtained. The molecular complex between vitamin PP and riboflavin results in low values, just as in cases when nicotinamide is associated with hydrochloric L-cysteine. Sorbitol, glucose and saccharose, employed as auxiliary substances in the preparation of various pharmaceutical forms, facilitate the transfer of vitamin PP.

РЕЗЮМЕ

Адриана Попович, Габриела Сучу, Бриджитте Зингер — ИССЛЕДОВАНИЯ ПО
ВОПРОСУ БИОДИСПОНИБЕЛЬНОСТИ НИКОТИНАМИДА В ПРИСУТСТ-
ВИИ ДРУГИХ ВИТАМИНОВ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Молекулярный комплекс, образованный между никотиномидом и аскорбиновой кислотой не влияет на биодиспонибельность никотинамида. Сочетание тиамина или пиридоксина в бинарных системах с никотинамидом содействует утрате, причем получается значения, превосходящие контрольные препараты. Молекулярный комплекс, отмеченный между витамином PP и рибофлавином обуславливает получение сниженных значений, так же как и сочетание никотинамид с хлоргидратом Л-цистеина.

Сорбитол, глюкоза и сахароза, применяемые в качестве вспомогательных технологических веществ для приготовления различных аптечных форм облегчают передачу витамина PP.

Vor apărea în **Editura medicală**

GH. CONSTANTINESCU Ș.A.

Plantele medicinale, ed. a II-a

I. GALL

Stomatologie practică— odontologie

VICIU E., APETREI E.

Arteriopatii periferice

C. BORUNDEL

Medicină internă pentru cadre medii, ed. a II-a

J. UDRESCU

Moș Bărbuță în Africa

Contribuții la identificarea unor compuși fenotiazinici

I. Reacții de identificare a disulfatului acid de 2-metionin fenotiazinium

Luminița Păunescu, S. Fișel, N. Oîță

Institutul politehnic, Facultatea de tehnologie chimică, Iași

REZUMAT S-au preparat 14 noi compuși ai disulfatului acid de 2-metionin fenotiazinium cu diverși anioni de complexare.

Rezultatele prezentate pot fi utilizate în scopul identificării derivatului fenotiazinic menționat, precum și la identificarea unora din metalele cuprinse în anionul de complexare corespunzător.

Phenothiazinum

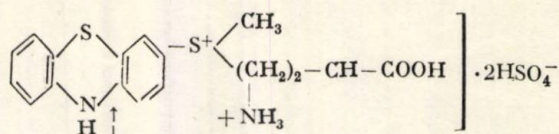
Derivații de fenotiazină au o largă aplicabilitate medico-farmaceutică, ca antihistaminice, antiemetice, psihotrope, antihelmintice (romergan, romtiazin, tioridazin, clordelazin, fenotiazin etc.) și au constituit subiectul multor cercetări. Lucrările publicate asupra fenotiazinelor sînt foarte numeroase (peste 7 000 menționate în 1963).

În general, în soluții apoase, derivații fenotiazinici există în forma cationilor organici mari. În mediu acid ei formează, cu un număr de compuși, precipitate greu solubile în apă. Trebuie menționată existența unor concluzii de multe ori divergente, unii considerînd substanțele nou formate drept complecși de transfer de sarcină (1, 2) iar alții, drept săruri duble (3).

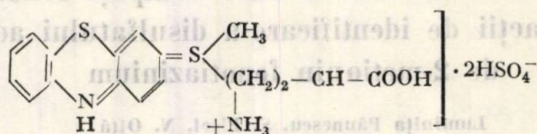
S-au semnalat compuși ai fenotiazinelor cu : acid picric, sau pierați metalici (4, 5, 6, 7), CrO_4^{2-} și $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ (8, 26), $[\text{BiX}_4]^-$ și $[\text{BiX}_6]^{3-}$ (unde $\text{X} = \text{I}^-, \text{Br}^-, \text{C}^-$) (9, 10, 11, 12, 13, 14), $[\text{SbI}_4]^-$ (1, 15), $[\text{HgI}_4]^{2-}$ (16, 17, 18), $[\text{Cr}(\text{SCN})_6]^{3-}$ (19, 20, 21), $[\text{CdI}_4]^{2-}$ (22, 23, 24), $[\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}$ (25), $[\text{MoO}_4]^{2-}$, (26), $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ (27), de asemenea acizi nucleici (28).

Precipitatele greu solubile ale compușilor noi obținuți au fost utilizate pentru elaborarea unor metode de determinare cantitativă și identificare calitativă a derivaților fenotiazinici, precum și a metalelor corespunzătoare.

Lucrarea de față cuprinde reacții de identificare a disulfatului acid de 2-metionin fenotiazinium, o fenotiazină preparată de curind (29), a cărei formulă este :



(prescurtat d. fen.)



PARTEA EXPERIMENTALĂ

S-au preparat compușii corespunzători cu : $[\text{HgI}_4]^{2-}$, $[\text{BiI}_6]^{3-}$, $[\text{MoO}_4]^{2-}$, $[\text{CdI}_4]^{2-}$, $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$, MNO_4^- , $[\text{W}_{12}\text{O}_{40}]^{8-}$ (30), $[\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}$, $[\text{CrO}_4]^{2-}$, $[\text{CrO}_7]^{2-}$, acid picric, ADN și ARN, glicerofosfat. De fiecare dată

Tabelul I

Analiza elementară a compușilor studiați (media a trei determinări, eroarea nedepășind $\pm 0,5\%$)

Compus	Metoda de analiză metal	Metal		N		C		H	
		calculat	găsit	calculat	găsit	calculat	găsit	calculat	găsit
		%	%	%	%	%	%	%	%
[d.fen.] $[\text{HgI}_4]$	iodometric	Hg 18,9	18,39	2,6	2,26	19,3	18,90	1,9	2,05
[d.fen.] $\text{H}[\text{BiI}_6]$	complexo- nometric	Bi 15,8	15,46	2,12	1,71	15,4	15,68	1,59	1,51
[d.fen.] $[\text{MoO}_4]$	bicromato- metric	18,8	18,07	5,5	4,88	40,1	40,25	3,9	3,36
[d.fen.] $[\text{CdI}_4]$	iodometric	Cd 11,5	10,8	2,8	3,07	21,07	20,7	2,06	2,22
[d.fen.] $\text{H}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$	complexono- metric	Fe 9,9	9,38	19,9	19,71	49,2	49,12	3,7	3,22
[d.fen.] $[\text{MnO}_4]_2$	complexono- metric	Mn 11,8	11,13	4,77	4,85	34,8	30,88	3,41	3,39
[d.fen.] ₄ $[\text{W}_{12}\text{O}_{40}]$	calcinare	W 52,07	52,01	2,6	2,86	19,2	19,32	0,47	0,43
[d.fen.] ₂ $[\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}]$	calcinare	W 61,5	61,24	1,5	1,78	11,42	11,38	1,12	1,42
[d.fen.] $[\text{CrO}_4]$	calcinare	Cr 11,2	10,86	6,03	5,69	43,9	43,69	4,31	4,43
[d.fen.] $[\text{CrO}_7]$	calcinare	Cr 18,4	18,6	4,96	4,18	36,17	36,41	3,54	3,29
[d.fen.] $(\text{picrat})_2$	—			14,90	14,34	46,52	46,34	3,20	3,28
[d.fen.] $(\text{ADN})_x$					15,85		36,45		4,72
[d.fen.] $(\text{ARN})_x$					15,6		36,56		3,57
[d.fen.] $(\text{glicero-fosfat})_2$				4,05	4,47	40	40,41	5,2	5,21

s-au utilizat soluții apoase de concentrație 10^{-1} M, atât de derivat fenotiazinic, cât și de reactiv de complexare și în mediu acid (HCl, acid clorhidric), astfel încât pH-ul să nu depășească valoarea 1, cu excepția ADN și ARN, pentru care reacția a avut loc numai după neutralizarea acidului respectiv cu hidroxid de sodiu sau carbonat acid de sodiu, la pH = 7. Precipitatele care se formează au fost filtrate și spălate cu apă, apoi cu puțin alcool și foarte puțin eter. Compușii obținuți au fost uscați la vid, la temperatura camerei.

Analiza acestor compuși a condus la rezultatele prezentate în tabelul I.

Rezultatele analizei sînt în concordanță cu cele calculate, ceea ce confirmă că formulele sugerate pentru compușii obținuți sînt corecte.

Substanțele preparate sînt practic insolubile în apă, insolubile în cloroform, acetonă, nitrobenzen, alcool izopropilic, parțial solubile în 1,2-diclorețan, alcool etilic, eter etilic și metil-etil cetonă, solubile în glicerină la cald, precum și în dimetilformamidă și dimetilsulfoxid.

Datele obținute pledează, deci, pentru obținerea compușilor menționați, în raport derivat fenotiazinic : anion de complexare, conform cu formulele stabilite.

Derivatul fenotiazinic luat în lucru se poate întrebuița, în consecință, pentru identificarea derivatului fenotiazinic menționat, iar rezultatele prezentate se pot utiliza pentru identificarea : Hg^{2+} , Bi^{3+} , Cd^{2+} , Mo^{6+} , Fe^{2+} , Mn^{7+} , Cr^{7+} , W^{6+} , precum și a polifosfaților.

BIBLIOGRAFIE

1. SATO Y., KINOSHITA M., SANO M., AKAMATU H. — *Bull. chem. Soc. Jap.*, 1967, 40 (12), 2 539.
2. BODEA C., SILBERG I. — *Recent Advances in the Chemistry of Phenothiazines*, Academic Press Inc., New York, 1968.
3. MESNARD P., LAGUBEAU J. — *C.R.*, 1965, 260, 6 133.
4. GAJEVSKA M. — *Acta Pol. pharm.*, 1972, 29, 4, 393.
5. GANCEV N., SISKOV A., DMITROVA A. — *Zhur. analit. Khim.*, 1966, 21, 3, 217.
6. GAJEVSKA M. — *Chem. Anal.*, 1973, 18, 3, 651.
7. TARASIEWICZ M. — *Talanta*, 1974, 21, 425.
8. TARASIEWICZ M., PUZANOWSKA-TARASIEWICZ H. — *Acta Pol. pharm.*, 1974, 31, 6, 745.
9. TARASIEWICZ M., BASINSKA H. — *Rocz. Chem.*, 1972, 46, 11, 1 931.
10. BASINSKA H., TARASIEWICZ M. — *Chem. Anal.*, 1968, 13, 311.
11. BASINSKA H., TARASIEWICZ M. — *Chem. Anal.*, 1968, 13, 1 287.
12. BASINSKA H., TARASIEWICZ M. — *Acta Pol. pharm.*, 1969, 26, 343.
13. BASINSKA H., PUZANOWSKA-TARASIEWICZ H., TARASIEWICZ M. — *Acta Pol. pharm.*, 1970, 27, 2, 123.
14. KISH P. P., ONISHCHENKO YU. K. — *Zhur. analit. Khim.*, 1968, 23 (11), 1 651.
15. DEMBINSKI B., NOWAKOWSKI K., GRODZICKI A. — *Rocz. Chem.*, 1973, 47, 9, 1 743.
16. BASINSKA H., DEMBINSKI B. — *Chem. Anal.*, 1971, 16, 1 195.
17. BASINSKA H., DEMBINSKI B. — *Acta Pol. Pharm.*, 1973, 30, 1, 73.
18. DEMBINSKI B. — *Acta Pol. pharm.*, 1973, 30, 4, 395.
19. OLEH A. — *Acta Pol. pharm.*, 1973, 30, 5, 505.
20. VARHELY CS., GĂNESCU I., BOBOC L. — *Pharmazie*, 1974, 29, 5, 348.
21. SPACU P., ANTONESCU E. — *Studii și cercetări de chimie*, 1959, 7, 247.
22. PRZYBOROWSKI L., KOWCZYNSKI L. — *Chem. Anal.*, 1959, 4, 59.
23. BLAZEK Z. — *Collect. Čs., Chem. Commun.*, 1960, 25, 76.
24. BASINSKA A., DEMBINSKI B., NOWAKOWSKI K. — *Chem. Anal.*, 1973, 18, 995.
25. BLAZEK Z. — *Čs. Farm.*, 1952, 1, 632.
26. SASS I. L. — *Chem. Zb.*, 1959, 27, 8 644.
27. RUZICKA E., ADAMEK J. — *Fresenius Z. Anal. Chem.*, 1963, 195, 411.

28. KELE P. — *Biochem. biophys. Acta (Amst.)*, 1963, 76, 647.
29. OITA N., AIRINEI A., SURPĂTEANU GH. — *Revista de chimie (sub tipar)*.
30. CALU C. — Teză de doctorat, Universitatea Cluj-Napoca, 1971.

Articol intrat în redacție la 21.II.1979

Indicele de clasificare : 615.789—014.3

SUMMARY

Luminița Păunescu, S. Fișel, N. Oifă — CONTRIBUTIONS TO THE IDENTIFICATION OF SOME PHENOTHIAZINE COMPOUNDS. NOTE I. REACTIONS FOR THE IDENTIFICATION OF 2-METHIONINE-PHENOTHIAZINE ACID DISULFIDE

Fourteen new compounds were prepared of 2-methionine-phenothiazine acid disulfide, with various complexing anions. The compounds were analyzed and their solubility was studied. The results could be used in view of identifying some of the metals contained in the corresponding complexing anion, beside the identification of the above-mentioned phenothiazinic derivative.

РЕЗЮМЕ

Луминица Пăунеску, С. Фишел, Н. Ойфа — К ВОПРОСУ ИДЕНТИФИКАЦИИ НЕКОТОРЫХ ФЕНОТИАЗИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ. СООБЩЕНИЕ I. РЕАКЦИИ ИДЕНТИФИКАЦИИ ДИСУЛЬФАТА 2-МЕТИОНИН-ФЕНОТИАЗИНА КИСЛОГО

Авторы приготовили 14 новых производных дисульфата 2-метионина кислого фенотиазина с различными лобавочными анионами. Эти производные подверглись анализу и исследовалась их растворимость.

Полученные результаты могут быть использованы для идентификации этого фенотиазинового производного, а также для идентификации некоторых металлов, содержащихся в соответствующем комплексном анионе.

Indometacin — cercetări experimentale privind inducția enzimatică prin fenobarbital și metaqualonă

Lucia Murgu, Maria Stanciu

Laboratorul de farmacodinamie, Facultatea de farmacie, București (șeful disciplinei : prof. dr. doc. D. Dobrescu)

REZUMAT

Studiul experimental efectuat a urmărit interacțiunea posibilă între fenobarbital și indometacin, ca și între metaqualonă și indometacin, datorită frecvenței mari a asocierii acestor hipnotice cu indometacinul ca antiinflamator, în terapia curentă. Rezultatele au relevat o diminuare evidentă a acțiunii antiinflamatoare, în primele ore de la administrare, după un pretratament cu fenobarbital. În cazul pretratamentului cu metaqualonă, efectul indometacinului este potențat, din primele ore de la administrarea antiinflamatorului, pînă la 45 de ore.

Indometacinum

Tratamentul medicamentos complex, ce presupune asocierea mai multor medicamente cu acțiuni la nivelul diferitelor aparate și sisteme se practică astăzi pe scară din ce în ce mai largă. În asemenea *c o n j u n c t u r ă* trebuie să se cunoască cu precizie eventuala acțiune inductoare enzimatică a medicamentelor utilizate, față de preparatele cu care au fost asociate.

Fenomenul inducției enzimactice, întilnit la om și la animale de laborator, reprezintă o expresie a legii generale de adaptare a enzimelor la cantitatea de substrat oferit, la un moment dat, de administrarea unui medicament și care se manifestă prin creșterea sintezei enzimactice respective. Această inducție intervine în special pentru sinteza enzimelor privitoare la detoxifierea substanțelor exogene și endogene (4).

Cunoscînd caracterul inductor al fenobarbitalului (1) pentru numeroase medicamente și al metaqualonei pentru medicamentele hipnotice (3), ca și faptul că este posibilă asocierea lor ca hipnotice cu indometacinul ca antiinflamator, lucrarea de față caută să lămurească, prin experimentări pe animale de laborator (șobolani), eventuala interacțiune ce poate să apară.

MATERIAL ȘI METODĂ

Acțiunea antiinflamatoare produsă de indometacin a fost cercetată pe inflamația provocată experimental, injectînd subcutanat, în regiunea plantară, 0,05 ml suspensie caolin 10%. În prealabil s-a măsurat volumul

Farmacia, vol. XXV, nr. 3, anul 1979

membrului posterior drept, cu ajutorul pletismometrului. S-a lucrat pe loturi de 6 șobolani masculi, cu greutatea cuprinsă între 130 și 150 g, împărțiți astfel :

— un lot martor, la care s-a urmărit evoluția procesului inflamator prin testări la diferite intervale de timp : 1, 3, 6, 8, 24 și 48 de ore ;

— 4 loturi de șobolani protejați prin indometacin, administrat oral în doze diferite, 5, 17, 50, 170 mg/kilocorp la 2 ore și 30 de minute după declanșarea procesului inflamator (2). Testarea pletismometrică s-a făcut la aceiași timpi ;

— 4 loturi de animale care au primit fenobarbital sodic intraperitoneal, timp de 3 zile, în doză de 50 mg/kilocorp, iar în următoarele 4 zile 75 mg/kilocorp. După cele 7 zile de tratament cu fenobarbital, s-a produs inflamația membrului posterior drept (al cărui volum a fost măsurat inițial) și după 2 ore și 30 minute li s-au administrat oral cele 3 doze de indometacin, continuând să se testeze volumul membrului posterior ;

— un lot de șobolani care au fost supuși unui tratament de 7 zile cu metaqualonă (3 zile, 50 mg/kilocorp și 4 zile 70 mg/kilocorp), administrată prin gavaj-suspensie. După 24 de ore s-a declanșat procesul inflamator, ca și la celelalte animale. La 2 ore și 30 de minute s-au protejat cu indometacin 17 mg/kilocorp, în administrare orală. Testările pletismometrice au continuat să se efectueze la 1, 3, 6, 8, 24 și 48 de ore de la administrarea agentului inflamator.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Rezultatele consemnate în tabelul I au fost exprimate în diferența dintre volumul membrului posterior drept (determinat pletismometric), inițial și după producerea inflamației la 1, 3, 6, 8, 24 și 48 de ore.

Tabelul I

Procesul inflamator exprimat prin diferența dintre volumul membrului posterior drept, la diferite timpi de la producerea inflamației și inițial

Substanța administrată	doza mg/ kilocorp	Timp (în ore) de la producerea inflamației						
		1	2 1/2	3	6	8	24	48
martori		1,29		3,78	5,32	5,32	5,16	7,72
indometacin	5	2,13		3	3,4	3,4	3,53	4,12
	17	2,47		4,15	2,87	3,64	3,70	4,96
	50	1,64		3,36	2,32	3,44	3,28	3,20
	170	1,6		2,84	0,97	1,9	2,74	2,74
fenobarbital 7 zile și indometacin	5	2	administrarea de indometacin	3,64	3,66	3,56	3,88	3,80
	17	1,76		3,48	3,46	3,84	2,88	2,60
	50	1,92		3,52	3,12	3,04	3,16	2,4
	170	1,48		4,04	1,8	2,44	2,60	0,48
metaqualonă și indometacin	17	1,68		2,96	2,16	3,28	1,4	0,9

Din valorile indicate se observă că, la lotul martor, procesul inflamator evoluează progresiv. La 3 ore de la producerea inflamației, volumul membrului posterior a crescut cu 34,7%, după 6 ore cu 49,08%, menținându-se constant până la 24 de ore, după care crește din nou la 48 de ore cu 70,95% față de volumul inițial normal.

În urma tratamentului cu indometacin, în doză unică de 5 mg/kilocorp (administrat la 2 ore și 30 de minute de la producerea inflamației) s-a realizat o scădere a acestui proces după 3 ore și 30 de minute cu 27,18%, scădere ce se menține constantă și după 5 ore și 30 de minute și, respectiv, 21 de ore; în schimb, la 45 de ore acest efect diminuează, scăderea fiind doar de 21,15% (tabelul II). La animalele pretra-

Tabelul II

Scăderea procesului inflamator după administrarea de indometacin la animal, fără și cu pretratament cu fenobarbital (exprimare procentuală)

	Timp de la administrarea de indometacin	
	3 ore și 30 de minute	45 de ore
indometacin 5 mg/kilocorp	27,18	21,15
pretratament cu fenobarbital	26,82	48,84
indometacin 17 mg/kilocorp	30,4	38,66
pretratament cu fenobarbital	28,28	55,29
indometacin 50 mg/kilocorp	31,46	46,64
pretratament cu fenobarbital	29,25	56,03
indometacin 170 mg/kilocorp	42,19	51,47
pretratament cu fenobarbital	37,72	67,92

tate cu fenobarbital și supuse apoi acțiunii indometacinului, scăderea procesului inflamator este, la aceiași timpi, de 26,82%, efect ce se menține constant și la 21 de ore. La 45 de ore, acțiunea este mai pronunțată decât la animalele cărora li s-a administrat numai indometacin, scăderea procesului inflamator fiind de 47,84% față de martori.

Pentru doza 17 mg/kilocorp, procesul inflamator este scăzut cu 30,4% la 3 ore și 30 de minute de la administrarea substanței, efect ce se menține constant la 5 ore și 30 de minute și la 21 de ore. La 45 de ore crește la 38,66%. După un tratament prealabil cu fenobarbital, acțiunea antiinflamatoare este doar de 28,28% la 3 ore și 30 de minute iar după 45 de ore, scăderea procesului inflamator este de 55,29%.

La loturile ce au primit indometacin 50 mg/kilocorp, efectul antiinflamator la aceiași timpi a fost de 31,46% și, respectiv, de 46,64%. La animalele supuse unui pretratament cu fenobarbital, scăderea procesului inflamator după 3 ore și 30 de minute de la administrarea de indometacin este doar de 29,25% iar la 45 ore, de 56,03%.

Doza cea mai mare testată, de 170 mg/kilocorp, produce o scădere a procesului inflamator la 3 ore și 30 de minute de 42,19%, iar la 45 de ore, de 51,47%. După un prealabil tratament cu fenobarbital, acțiunea antiinflamatoare este de 37,72% și, respectiv, de 67,92%.

Încercările efectuate dovedesc că pretratamentul cu fenobarbital scade efectul antiinflamator produs de indometacin în mod evident la 3 ore și 30 de minute de la administrare (tabelul III), pentru doza de

5 mg/kilocorp indometacin, cu 0,36⁰/₀ ; 17 mg/kilocorp cu 1,76⁰/₀ ; 50 mg/kilocorp cu 2,21⁰/₀ ; iar pentru 170 mg/kilocorp cu 4,47⁰/₀. Acest fenomen poate fi atribuit inducției enzimatice prin fenobarbital care crește rata de metabolizare a indometacinului, de aceea este și proporțional cu doza de antiinflamator administrată. Se observă o menținere constantă a acest-

Tabelul III

Scăderea acțiunii antiinflamatoare produse de indometacin prin pretratament cu fenobarbital (exprimare procentuală)

Concentrația de indometacin mg/kilocorp	Timp de administrare (indometacin) 3 ore și 30 de minute
5	0,36
17	1,76
50	2,21
170	4,47

tui efect pînă la 6 ore și 30 de minute de la administrarea de indometacin. După 6—7 ore, acțiunea antiinflamatoare este reluată, cu mai mare intensitate, crescînd în medie cu 17,54⁰/₀ la 45 de ore, față de animalele care au primit numai indometacin, ceea ce este posibil, probabil, datorită apariției unor metaboliți activi ai substanței antiinflamatoare.

La animalele cărora li s-a făcut un pretratament cu metaqualonă s-a observat o potențare a efectului antiinflamator la 3 ore și 30 de minute cu 6,04⁰/₀, proces ce crește progresiv, ajungînd la 45 de ore, la 10,28⁰/₀.

CONCLUZII

După un pretratament al animalelor de laborator (șolobani) timp de 7 zile, cu fenobarbital, acțiunea antiinflamatoare produsă de indometacin administrat în doze variate (5, 17, 50, 170 mg/kilocorp) este diminuată proporțional cu doza (0,36 ; 1,76 ; 2,21 ; 4,47⁰/₀) la 3 ore și 30 de minute și se mențin constant pînă la 21 de ore. La 45 de ore de la administrarea de indometacin se observă o revenire a acțiunii antiinflamatoare, cu potențarea acestui efect în medie cu 17,54⁰/₀.

După un pretratament al animalelor de laborator cu metaqualonă, la administrarea de indometacin, 17 mg/kilocorp, s-a observat o potențare a efectului antiinflamator cu 6,04⁰/₀ la 3 ore și 30 de minute și cu 10,28⁰/₀ la 45 de ore.

BIBLIOGRAFIE

1. BEDELEANU D., KORY M. — Metabolismul medicamentelor, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1976.
2. BOISSIER J. R. și colab. — Action comparée a six antiinflammatoires non stéroïdiqes, *Thérapie*, 1970, 25, 1, 43—60.
3. BUCHEL L., MURAWSKY M. — Sur les associations de la méthqualone et de quelques autres hypnotiques : potentialisation, induction chez le rat, *Thérapie*, 1975, 30, 743—752.
4. DOBRESCU D. — Farmacodinamie generală — curs de învățămînt programat, Ed. didactică și pedagogică, București, 1972.

Articol intrat în redacție la 6.III.1979

Indicele de clasificare : 615.759. Indometacin—015.2

SUMMARY

Lucia Murgu, Maria Stanciu — INDOMETHACINE. EXPERIMENTAL STUDIES ON THE ENZYMATIC INDUCTION THROUGH PHENOBARBITAL AND METAQUALONE

The experimental study carried out followed the possible interaction between phenobarbital and indomethacine, as well as between metaqualone and indomethacine, due to the high frequency of the association of these hypnotics with indomethacine given as anti-inflammatory drugs. The results have revealed a clear reduction in the anti-inflammatory effect in the first hours after administration, following pre-treatment with phenobarbital. In the case when pre-treatment was carried out with metaqualone the effect of indomethacin was enhanced, following the administration of the anti-inflammatory drug for a period of up to 45 hours.

РЕЗЮМЕ

Лучия Мургу, Мария Станчу — „ИНДОМЕТАЦИН” ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ВОПРОСУ ЭНЗИМАТИЧЕСКОЙ ИНДУКЦИИ ПРИ ПОМОЩИ ФЕНОБАРБИТАЛА И МЕТАКУАЛОНА

Экспериментальное исследование было произведено для изучения возможного взаимодействия между фенобарбиталом и индометацином, а также между метакуалоном и индометацином вследствие большой частоты сочетания этих снотворными препаратами и индометацином в качестве противовоспалительного средства при обычном лечении.

Результаты указали на выраженное снижение противовоспалительного действия в первые часы назначения после предварительного лечения фенобарбиталом.

В случае предварительного назначения метакуалона действие индометацина потенцируется в первые часы назначения противовоспалительного препарат до срока 45 часов.

Lucia Marin, Maria Zaman — INDOMETHACINE EXPERIMENTAL STUDIES ON THE EXCITATORY INDUCTION THROUGH PHENOLIC AND METALLOIDS

The experimental study carried out followed the possible interaction between phenol and indomethacin as well as between indomethacin and indomethacin due to the high frequency of the association of these substances with indomethacin given as anti-inflammatory drugs. The results have revealed a clear reduction in the anti-inflammatory effect in the first hours after administration, following pre-treatment with phenol in the case when pre-treatment was carried out with indomethacin the effect of indomethacin was enhanced, following the administration of the anti-inflammatory drug for a period of up to 15 hours.

PREFACE

Lucia Marin, Maria Zaman — INDOMETHACINE EXPERIMENTAL STUDIES ON THE EXCITATORY INDUCTION THROUGH PHENOLIC AND METALLOIDS

GR. D. CONSTANTINESCU, ELENA MARIA HAȚIEGANU

PLANTELE MEDICINALE, ed. a II-a

Lucrarea cuprinde 120 de monografii de specii medicinale din flora indigenă și de cultură. Monografiile sînt axate pe descrierea numai a speciilor fundamentate din punct de vedere terapeutic, științific, și a căror folosire este aprobată de Ministerul Sănătății. Autorii se referă la plantele medicinale indigene folosite în farmacii, în industria de medicamente sau care intră în compoziția ceaiurilor medicinale.

Cartea se adresează atît specialiștilor cît și publicului larg.

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

Г. Мораит, Лауренция Петрониу, В. Туркулец — К вопросу спектрофотометрического количественного определения хлорофина. Сообщение II	129
О. Хамза, Л. Домокош, Г. Рачь — Антибактериальное действие вытяжек из <i>Potentilla anserina</i>	135
Т. Стан, Василика Антонеску, Дан Бэлэлэу, Еуфемия Штефэнеску, Е. Мафтей — Новый спектрофотометрический метод определения содержания двуокиси серы в воздухе	141
Т. Стан, Василика Антонеску, Еуфемия Штефэнеску, Елисабета Тома, И. Попа — Исследование стабильности дисульфито-ртутильного комплекса используемого при волюметрической микро-дозировке содержания диоксида серы в промышленной атмосфере	147
Д. Оцеляну, Мария Агнес Димитриу — Новый класс сульфамидов: 2-(<i>p</i> -гидроксибензенсульфонамидо)-5- <i>p</i> -меркапто-1,3,4-тиадиазола. Сообщение I	151
Д. Оцеляну, Мария Агнес Димитриу — Новые производные ряда 2-(бензеносульфамидо)-5- <i>p</i> -меркапто-1,3,4-тиадиазолов, обладающих биологической активностью. Сообщение II	157
Д. Оцеляну, Мария Агнес Димитриу — Новый класс сульфамидов: 2-(<i>p</i> -гидроксибензенсульфонамидом)-5- <i>p</i> -меркапто-1,3,4-тиадиазола. Сообщение II	163
Лидия Проинов, Корнелия Бан, Марчела Топырчану, Дойна Диаконеску — Вопросы аспектов поведения 1-цианацетил-4-арилтиосемикарбазидов при реакциях циклизации	167
Адриана Попович, Габриела Сучу, Бриджитте Зингер — Исследование биодиспонибельности никотинамида в присутствии других витаминов и некоторых вспомогательных препаратов	175
Луминица Пэунеску, Ш. Фишел, Н. Оицэ — К вопросу идентификации некоторых фенотиазиновых производных. Сообщение I. Реакции обнаружения кислого дисульфата 2-метионум-фенотиазина	183
Лучия Мургу, Мария Станчу — Препарат „Индометацин“ — экспериментальные исследования по вопросу энзиматической индукции при помощи фенобарбитала и Метакуалона	187

Рефераты

1980 FEB 7

SUMAR

Pag.

Lucrări originale. Cercetări experimentale

- Gh. Morait, Laurenția Petroniu, V. Turculeț — *Contribuții la dozarea spectrofotometrică a clorochinei. Nota II.* 129
- O. Hamza, L. Domokos, G. Rácz — *Acțiunea antibacteriană a extractelor de Potentilla anserina* 135
- T. Stan, Vasilica Antonescu, Dan Bălălău, Eufemia Ștefănescu, Ef. Maței — *Noua metodă spectrofotometrică pentru determinarea dioxidului de sulf din aer* 141
- T. Stan, Vasilica Antonescu, Eufemia Ștefănescu, Elisabeta Toma, I. Popa — *Cercetări privind stabilitatea complexului disulfito-mercuric folosit la microdozarea volumetrică a dioxidului de sulf din atmosferele industriale* 147
- D. Oțeleanu, Maria Agnes Dimitriu — *O nouă clasă de sulfamide: 2-(p-hidroxi-benzensulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazol. Nota I* 151
- D. Oțeleanu, Maria Agnes Dimitriu — *Noi derivați din seria 2-(benzensulfonamido)-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolilor cu activitate biologică. Nota II* 157
- D. Oțeleanu, Maria Agnes Dimitriu — *O nouă clasă de sulfamide: 2-(p-hidroxi-benzensulfonamido)-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazol. Nota II* 163
- Lidia Proinov, Cornelia Ban, Marcela Topîrceanu, Doina Diaconescu — *Contribuții la studiul comportării 1-cianacetil-4-ariliosemicarbazidelor în reacții de ciclizare* 167
- Adriana Popovici, Gabriela Suci, Brigitte Singer — *Studiul biodisponibilității nicotinamidei în prezența altor vitamine și a unor substanțe auxiliare* 175
- Luminița Păunescu, S. Fișel, N. Oită — *Contribuții la identificarea unor compuși fenotiazinici. I. Reacții de identificare a disulfatului acid de 2-metionin fenotiazinium* 183
- Lucia Murgu, Maria Stanciu — *Indometacin — cercetări experimentale privind inducția enzimatică prin fenobarbital și metaqualonă* 187

Referate

„Taxele poștale achitate conform aprobării D.G.P.Tc. Nr. 137/8841/1978”

EDITURA MEDICALĂ



I. P. „Informația” c. 1418

41 500

Lei 6